

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej



Agnieszka Witkowska-Janik

**Wpływ płukania jam nosa ciepłym roztworem 0,9% NaCl  
na hemostazę i widoczność pola operacyjnego podczas  
czynnościowej endoskopowej chirurgii zatok przynosowych**

*Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych*

**Promotor:** dr hab. n. med. Andrzej Wojdas, prof. WIML

*Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut  
Medycyny Lotniczej*

**Promotor pomocniczy:** dr n. med. Piotr Rot

*Klinika Otolaryngologii i Onkologii  
Laryngologicznej z Kliniką Oddziałem  
Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej,  
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut  
Badawczy*

**Badania wykonano w:** Klinika Otolaryngologii,

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej

**Warszawa, 2025**

*Panu dr. hab. n. med. Andrzejowi Wojdasowi  
oraz Panu dr. n. med. Piotrowi Rotowi  
serdecznie dziękuję za poświęcony czas,  
cenne uwagi merytoryczne i metodyczne,  
a także za wsparcie w trakcie realizacji  
niniejszej pracy doktorskiej*

## SPIS TREŚCI

|  |    |
|--|----|
| <b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....   | 4  |
| <b>ROZDZIAŁ 1. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM I ANGIELSKIM</b> ...                  | 6  |
| <b>ROZDZIAŁ 2. WSTĘP</b> .....   | 9  |
| 2.1. Definicja i klasyfikacja PZZP u dorosłych .....                                     | 9  |
| 2.2. Epidemiologia PZZP .....  | 11 |
| 2.3. Patogeneza PZZP - czynniki endogenne .....  | 12 |
| 2.3.1. Immunologiczne .....  | 12 |
| 2.3.2. Alergia .....   | 12 |
| 2.3.3. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i jego pochodne .....                     | 13 |
| 2.3.4. Refluks żołądkowo-przełykowy .....  | 15 |
| 2.3.5. Zaburzenia bariery nabłonkowej i ruchomości rzęsek w drogach<br>oddechowych ..... | 15 |
| 2.3.6. Czynniki anatomiczne .....  | 17 |
| 2.4. Patogeneza PZZP - przyczyny egzogenne .....   | 17 |
| 2.4.1. Infekcje wirusowe, bakteryjne. Mikrobiom. <i>Staphylococcus aureus</i> .....      | 18 |
| 2.4.2. Infekcje grzybicze.....   | 20 |
| 2.4.3. Zanieczyszczenie powietrza .....  | 21 |
| 2.4.4. Przyczyny jatrogenne .....  | 22 |
| 2.5. Diagnostyka PZZP .....  | 22 |
| 2.5.1 Diagnostyka endoskopowa .....  | 23 |
| 2.5.2. Diagnostyka obrazowa .....  | 24 |
| 2.6. Metody leczenia .....   | 25 |
| 2.6.1. Leczenie zachowawcze .....  | 26 |
| 2.6.2. Leczenie chirurgiczne .....   | 27 |
| 2.7. Optymalizacja widoczności pola operacyjnego .....                                   | 30 |
| 2.7.1. Glikokortykosteroidy podawane donosowo i doustne .....                            | 30 |
| 2.7.2. Środki hemostatyczne działające miejscowo .....                                   | 31 |
| 2.7.3. Środki hemostatyczne działające ogólnoustrojowo .....                             | 32 |
| 2.7.4. Ułożenie pacjentów w trakcie operacji .....                                       | 34 |
| 2.7.5. Techniki znieczulenia .....   | 35 |
| 2.7.6. Płukanie śródoperacyjne ciepłym 0,9% roztworem NaCl .....                         | 37 |
| <b>ROZDZIAŁ 3. ZAŁOŻENIE I CELE PRACY</b> .....  | 38 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>ROZDZIAŁ 4. MATERIAŁ I METODY</b> .....  | 40  |
| 4.1. Kryteria włączenia .....   | 40  |
| 4.2. Kryteria wyłączenia .....  | 40  |
| 4.3. Planowane procedury .....  | 41  |
| 4.4. Endoskopowa operacja zatok .....   | 41  |
| 4.5. Irygacja pola operacyjnego wraz z oceną przejrzystości podczas endoskopowej operacji zatok .....   | 43  |
| 4.6. Metody statystyczne .....  | 44  |
| <b>ROZDZIAŁ 5. WYNIKI</b> .....   | 45  |
| 5.1. Charakterystyka opisowa danych z wywiadu przedoperacyjnego i charakterystyka badanych grup .....   | 45  |
| 5.2. Charakterystyka opisowa grup z uwzględnieniem zmiennych wpływających na krwawienie .....   | 48  |
| 5.2.1. Porównanie objętości wykorzystanego roztworu 0,9% NaCl pomiędzy grupami .....  | 49  |
| 5.2.2. Porównanie czasu trwania operacji pomiędzy grupami .....   | 50  |
| 5.2.3. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi pomiędzy grupami .....  | 51  |
| 5.2.4. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi z oceną przejrzystości pola operacyjnego pomiędzy grupami .....   | 56  |
| 5.2.5. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi z wynikiem w skali Lund-Mackay pomiędzy grupami .....   | 59  |
| 5.2.6. Porównanie parametrów hematologicznych oraz hemodynamicznych pomiędzy grupami .....  | 63  |
| 5.2.7. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi i przejrzystości pola operacyjnego w obecności polipów nosa .....   | 66  |
| 5.2.8. Porównanie całkowitej objętości utraty krwi u pacjentów objętych farmakologiczną profilaktyką zakrzepowo-zatorową .....  | 74  |
| 5.2.9. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi i przejrzystości pola operacyjnego w zależności od zastosowanych środków anestezjologicznych (anestetyków i analgetyków) pomiędzy grupami ..... | 75  |
| 5.3. Porównanie dolegliwości w skali SNOT-22 przed i po zabiegu pomiędzy grupami .....  | 82  |
| <b>ROZDZIAŁ 6 DYSKUSJA</b> .....  | 90  |
| <b>ROZDZIAŁ 7. WNIOSKI</b> .....  | 112 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>ROZDZIAŁ 8. PIŚMIENNICTWO .....</b>      | <b>116</b> |
| <b>ROZDZIAŁ 9. SPIS TABEL I RYCIN .....</b> | <b>132</b> |
| <b>ROZDZIAŁ 10. ZAŁĄCZNIKI.....</b>         | <b>137</b> |

## SKRÓTY

- AFRS – (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*) alergiczne grzybicze zapalenie zatok
- CCAD – (ang. *central compartment atopic disease*) choroba alergiczna środkowego przedziału
- CO – rzut serca
- CPP – (ang. *cerebral perfussion pressure*) ciśnienie perfuzji mózgowej
- CVP – (ang. *central venous pressure*) ośrodkowe ciśnienie żyłne
- DBP – (ang. *diastolic blood pressure*) rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- DHPS – sól dietyloamoniowa 2,5-dihydroksybenzenosulfonianu
- EPOS 2020 – (ang. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyyps 2020*) zbiór wytycznych dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych
- ePZZP – eozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
- ESS – endoskopowa operacja zatok przynosowych
- FESS – funkcjonalna endoskopowa operacja zatok przynosowych
- FGF – (ang. *fibroblast growth factor*) czynnik wzrostu fibroblastów
- GERD – (ang. *gastroesophageal reflux disease*) – choroba refluksowa przełyku
- GKS – glikokortykosteroidy
- HR – (ang. *Heart rate*) tętno
- IA – (ang. *inhalational anesthesia*) znieczulenie wziewne
- IgE – immunoglobulina E
- IL – interleukina
- KUP – kompleks ujściowo-przewodowy
- LMS – skala Lund-Mackay
- MABP – (ang. *mean arterial blood pressure*) średnie ciśnienie tętnicze
- MRI – (ang. *magnetic resonance imaging*) rezonans magnetyczny
- NERD – choroba układu oddechowego zaostrzana przez niesteroidowe leki przeciwzapalne
- nie-ePZZP - nieeozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
- NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
- PM – pyły zawieszone
- PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
- PZZPbP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów
- PZZPzP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami
- QS – ang. *quorum sensing*
- RCT – badanie z randomizacją

RTG – badanie rentgenowskie

RTP – odwrócona pozycja Trendelenburga

SBP – (ang. *systolic blood pressure*) skurczowe ciśnienie tętnicze

SNOT-22 – (ang. *Sinonasal Outcome Test-22*) kwestionariusz jakości życia u osób z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych

SNP – polimorfizmy pojedynczego nukleotydu

SVR – (ang. *systemic vascular resistance*) systemowy opór naczyniowy

Th – limfocyty T pomocnicze

TIVA – (ang. *total intravenous anesthesia*) całkowite znieczulenie dożylnie

TK – tomografia komputerowa

TLR – receptory typu Toll

TNF- $\alpha$  – (ang. *tumor necrosis factor alpha*) czynnika martwicy nowotworów

TXA – kwas traneksamowy

## Rozdział 1.

### Streszczenie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) to utrzymujący się stan zapalny błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych. Zgodnie z zaleceniami EPOS 2020, rozpoznanie PZZP u dorosłych opiera się na obecności co najmniej dwóch objawów, z których jednym musi być niedrożność nosa lub katar (przedni lub tylny). Pozostałe objawy to ból lub uczucie rozpierania w okolicy twarzy oraz upośledzenie lub utrata węchu. PZZP leczone jest zachowawczo (m.in. glikokortykosteroidy, antybiotyki, płukanie nosa) a w razie braku uzyskania kontroli choroby - chirurgicznie, z celem przywrócenia prawidłowego drenażu i udrożnienia jam nosa. FESS jest procedurą bezpieczną, choć potencjalne nadmierne krwawienie śródoperacyjne stanowi istotne ograniczenie dla chirurgów wykonujących zabiegi endoskopowe w obrębie jam nosa, wpływając na precyzję operacji i bezpieczeństwo pacjenta. Istnieje wiele możliwości optymalizacji widoczności pola operacyjnego i utraty krwi pod postacią środków farmakologicznych, technik znieczulenia czy irygacji śródoperacyjnej roztworami o wyższej temperaturze niż temperatura ciała. W pracy analizowano, wpływ zastosowanego 0,9% roztworu chlorku sodu (NaCl) o temperaturze 50°C na przebieg operacji.

Badanie przeprowadzono w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej od marca do grudnia 2023 roku. Do badań włączono pacjentów spełniających określone kryteria kliniczne, podzielonych na grupy badawcze (zastosowanie 0,9% roztworów NaCl o temperaturze odpowiednio 50°C i 22°C) i kontrolną (brak płukania). W trakcie operacji analizowano objętość zużytego płynu irygacyjnego, całkowitą objętość utraconej krwi, czas trwania zabiegu oraz wynik skali przejrzystości pola operacyjnego wg Boezaarta. Dodatkowo porównano parametry hemodynamiczne u pacjentów oraz oceniono skuteczność interwencji w kontekście skali SNOT-22.

Wykazano, że stosowanie 50°C 0,9% NaCl o temperaturze 50°C zmniejszyło intensywność krwawienia, poprawiając jednocześnie widoczność pola operacyjnego. Różnice te były istotne statystycznie i korelowały ze skalą Boezaarta. Stopień zaawansowania zmian zapalnych ocenianych w skali Lund-Mackay oraz obecność polipów są niezależnym czynnikiem nasilającym krwawienie, a podanie enoksaparyny jako profilaktyki zakrzepowozatorowej nie ma niekorzystnego wpływu na przebieg zabiegu.

Płukanie zatok 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C jest skuteczną metodą poprawy warunków operacyjnych podczas FESS, redukując krwawienie i poprawiając

widoczność pola zabiegowego. Może stanowić cenne narzędzie wspomagające chirurgów w przeprowadzaniu precyzyjnych operacji zatok.

## Summary

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a persistent inflammatory condition of the nasal and paranasal sinus mucosa. According to the EPOS 2020 guidelines, the diagnosis of CRS in adults is based on the presence of at least two symptoms, one of which must be either nasal obstruction or nasal discharge (anterior or posterior). Additional symptoms include facial pain or pressure and a reduction or loss of sense of smell. CRS is treated conservatively using intranasal corticosteroids (and occasionally systemic corticosteroids), antibiotics, antihistamines in cases of allergy, and nasal irrigation with isotonic or hypertonic sodium chloride solutions. In patients who do not achieve adequate disease control with conservative therapy, surgical intervention is indicated. The aim of surgery is to restore physiological drainage pathways and to improve nasal ventilation.

Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) is considered a safe procedure; however, excessive intraoperative bleeding remains a significant challenge for surgeons performing endoscopic interventions in the nasal cavity, as it may compromise surgical precision and patient safety. Various methods have been explored to optimize operative field visibility and reduce blood loss, including pharmacologic agents, anesthetic techniques, and intraoperative irrigation with warmed saline solutions.

This study aimed to evaluate the effect of intraoperative irrigation using warmed 0.9% sodium chloride solution on surgical conditions during FESS. The study was conducted at the Military Institute of Aviation Medicine between March and December 2023. Patients meeting predefined clinical criteria were included and assigned to experimental groups (irrigation with 0.9% NaCl at 50°C or 22°C) or a control group (no irrigation).

During surgery, several parameters were assessed: volume of irrigation fluid used, blood loss, procedure duration, and operative field visibility as rated by the Boezaart scale. Additionally, hemodynamic parameters were monitored, and the clinical effectiveness of the intervention was evaluated using the SNOT-22 questionnaire.

The results demonstrated that irrigation with 0.9% NaCl at 50°C significantly reduced intraoperative bleeding and improved surgical field visibility. These differences were statistically significant and correlated with Boezaart scale scores. Furthermore, the severity of inflammatory changes as assessed by the Lund-Mackay scale and the presence of nasal polyps were independent factors associated with increased bleeding. Preoperative

administration

of enoxaparin for thromboembolic prophylaxis did not negatively affect surgical outcomes.

In conclusion, intraoperative irrigation with 0.9% NaCl at 50°C is an effective method for improving surgical conditions during FESS by reducing bleeding and enhancing visibility. This technique may serve as a valuable adjunct for surgeons performing precise sinus interventions.

## ROZDZIAŁ 2.

### Wstęp

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) to stan zapalny błony śluzowej jam nosa (1). Termin zapalenia błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych (ang. *rhinosinusitis*) jest bardziej precyzyjny niż zapalenie zatok przynosowych (ang. *sinusitis*), ponieważ błona śluzowa nosa i zatok tworzy jedną spójną strukturę morfologiczną i funkcjonalną, bez wyraźnej granicy między tymi obszarami. Stan zapalny błony śluzowej zatok przynosowych zazwyczaj współistnieje ze zmianami chorobowymi w błonie śluzowej jam nosa. Dwa podstawowe objawy zapalenia zatok – niedrożność nosa oraz wyciek z nosa – są także typowe dla nieżytów błony śluzowej nosa (2). W 1999 roku pojęcie „*rhinosinusitis*” zostało wprowadzone przez amerykańską Agencję ds. Polityki i Badań w Ochronie Zdrowia w dokumencie dotyczącym diagnostyki i leczenia bakteryjnego zapalenia jam nosa i zatok przynosowych (3). Rozpoznanie PZZP opiera się na kryteriach klinicznych oraz wytycznych *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS 2020) (1).

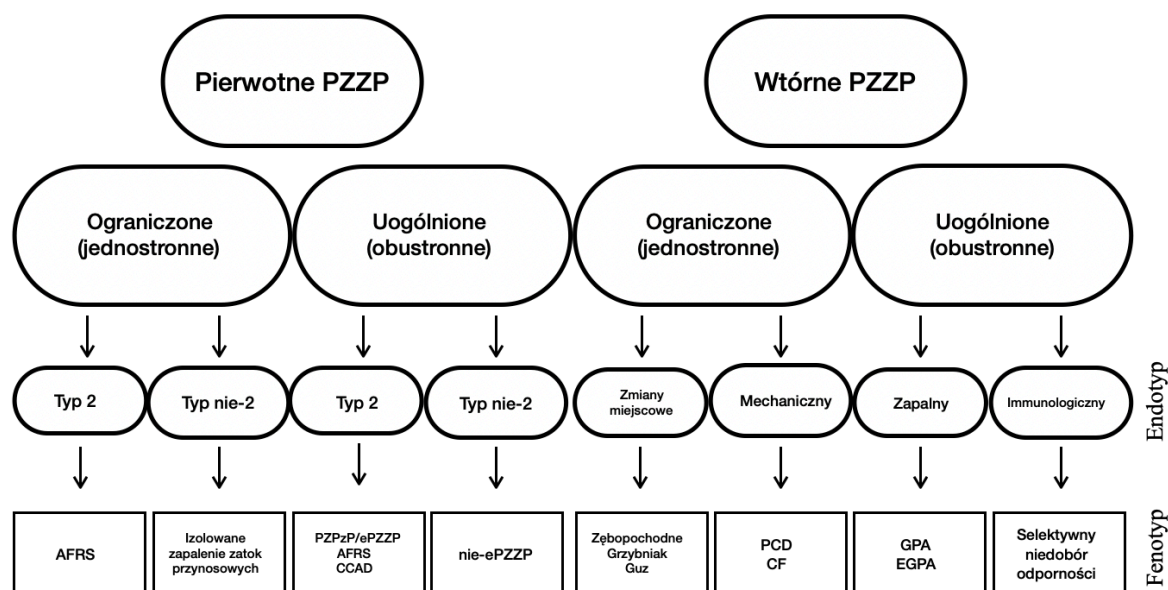
### 2.1. Definicja i klasyfikacja PZZP u dorosłych

PZZP u dorosłych rozpoznaje się na podstawie występowania co najmniej dwóch z poniższych objawów, z których jednym musi być upośledzenie drożności nosa lub katar (przedni lub tylny) oraz:

- niedrożność nosa,
- wyciek z nosa (przedni lub tylny),
- ból lub uczucie rozpierania w okolicy twarzy,
- upośledzenie lub utrata węchu.

Dolegliwości te muszą utrzymywać się przez co najmniej 12 tygodni. Dodatkowo, wywiad powinien uwzględniać obecność kichania, wodnistego wycieku z nosa, świądu nosa oraz łzawienia oczu, mogące świadczyć o alergicznym nieżycie nosa (1).

Zgodnie z wytycznymi EPOS 2020 (1) wyróżnia się pierwotne i wtórne PZZP, przy czym każde z nich dodatkowo klasyfikowane jest jako ograniczone lub uogólnione w odniesieniu do anatomicznej lokalizacji zmian. W zależności od endotypu, pierwotne PZZP podzielono na postaci z przewagą zapalenia typu 2 oraz na te, które nie wykazują cech zapalenia typu 2 (typ nie-2) (ryc. 1).



AFRS – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych, PZZPzP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami, ePZZP – eozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, CCAD – choroba alergiczna środkowego przedziału, PCD – pierwotna dyskineza rzęsek, CF – mukowiscydoza, GPA – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, EGPA – eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

Rycina 1. Podział PZZP z uwzględnieniem endotypu oraz fenotypu. Opracowanie własne na podstawie EPOS 2020.

Typ 2 charakteryzuje się niedrożnością nosa, utratą węchu oraz współistnieniem chorób atopowych: astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa i nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), znaną jako choroba dróg oddechowych nasilaną przez NLPZ (ang. *non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease*, NERD). W badaniu endoskopowym stwierdza się obecność polipów i wydzieliny o charakterze „eozynofilowym”, która jest ciągnąca, lepka i żółtawa. Wyniki badań laboratoryjnych często wykazują eozynofilię oraz podwyższone stężenie immunoglobuliny E w surowicy (IgE).

Typ nie-2 cechuje się katarą tylnym (obecnością wydzieliny spływającej po tylnej ścianie gardła, tzw. *post nasal drip*) oraz dolegliwościami bólowymi, zaś współistnienie astmy oskrzelowej i alergii występuje rzadziej. W endoskopii dominuje wydzielina, często o ropnym zabarwieniu oraz obrzęk błony śluzowej. Badania laboratoryjne nie wykazują eozynofilii, a poziom IgE w surowicy mieści się w granicach normy (1).

W przypadku uogólnionych pierwotnych zapaleń zatok wprowadzono klasyfikację opartą na obecności eozynofilii tkankowej. Wyróżniono eozynofilowe PZZP (ePZZP), w którym kryterium rozpoznania stanowi 10 eozynofili w polu widzenia przy dużym powiększeniu (400x), oraz nieeozynofilowe PZZP (nie-ePZZP), które charakteryzuje się brakiem wyraźnej eozynofilii tkankowej. Do grupy eozynofilowych zapaleń zatok zaliczono:

PZZP z polipami nosa (PZZPzP), alergiczne grzybicze zapalenie zatok (AFRS) oraz chorobę alergiczną środkowego przedziału (CCAD). CCAD stanowi formę PZZP z polipowatymi zmianami ograniczonymi do środkowego przedziału nosa, obejmującego okolice małżowiny nosowej środkowej i górnej, a także tylną część przegrody nosa, przy czym zatoki na ogół pozostają niezajęte (4).

## 2.2. Epidemiologia PZZP

PZZP stanowi poważny problem zdrowotny zarówno w Polsce, jak i na świecie. Częstość występowania PZZP różni się w zależności od regionu, wahając się od około 8% w Chinach do ponad 10% w Stanach Zjednoczonych i Europie (5–7), w tym do 12% w populacji polskiej (8).

PZZP najczęściej dotyka osób w przedziale wiekowym 40-60 lat, z przeciętnym wiekiem rozpoznania wynoszącym 42 lata. Pojawienie się objawów PZZP u osób poniżej 20. roku życia lub powyżej 80. roku życia może wskazywać na inne problemy zdrowotne. U starszych dorosłych lub przy nietypowym umiejscowieniu zmian, należy również rozważyć możliwość obecności nowotworu (9,10).

PZZPbP częściej dotyczy kobiet (63%) niż PZZPzP (45%) (11). Rozwojowi PZZPbP sprzyjają zarówno alergiczne i niealergiczne schorzenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zaburzenia funkcji nabłonka, niedobory odporności, choroby autoimmunologiczne oraz niektóre infekcje. W patogenezie PZZPbP znaczącą rolę odgrywają również czynniki środowiskowe oraz te związane z gospodarzem, takie jak palenie tytoniu czy wrodzone defekty układu odpornościowego. Częstość występowania PZZPbP maleje po 65. roku życia, podczas gdy występowanie PZZPzP nie zmienia się. PZZPbP jest bardziej rozpowszechniony we wszystkich grupach wiekowych w porównaniu do PZZPzP (12).

W Europie szacowane bezpośrednie koszty dla pacjenta z PZZP mogą sięgać 1500 dolarów rocznie (13). Te opłaty obejmują wydatki na wizyty lekarskie, leki, zabiegi chirurgiczne (jeśli konieczne), oraz inne koszty związane z leczeniem i łagodzeniem objawów choroby (14). Pośrednie odpłatności związane z PZZP mogą obejmować dni nieobecności w pracy i zmniejszoną produktywność. Te obciążenia finansowe są trudniejsze do uchwycenia niż bezpośrednie koszty leczenia, a w dłuższej perspektywie mogą również prowadzić do zmniejszenia zarobków i zwiększonych wydatków na leczenie, co podkreśla potrzebę skutecznej strategii zarządzania i leczenia PZZP (15). Rośnie liczba pacjentów, co jest wynikiem zarówno zwiększonej świadomości o chorobie, jak i lepszej diagnostyce. To z kolei

może prowadzić do bardziej efektywnego kontrolowania i leczenia tej przewlekłej choroby. Nasilenie i przebieg choroby mogą być różne, a PZZP często współistnieje z innymi schorzeniami, takimi jak astma czy alergie. Niewłaściwe lub opóźnione leczenie może prowadzić do pogorszenia jakości życia pacjentów oraz zwiększonego ryzyka nawrotów (1).

### **2.3. Patogeneza PZZP - czynniki endogenne**

Zapalenie nosa i zatok przynosowych jest chorobą o złożonej patofizjologii, charakteryzującą się zapalnym obrzękiem błony śluzowej nosa i zatok, zwężeniem i niedrożnością naturalnych ujść zatok oraz zmniejszoną aktywnością układu śluzowo-rzęskowego. W efekcie dochodzi do zamknięcia kompleksu ujściowo-przewodowego, upośledzenia klirensu śluzowo-rzęskowego i tworzenia biofilmu prowadząc do zaburzeń bariery immunologicznej (16).

#### **2.3.1. Immunologiczne**

Błona śluzowa jamy nosowej i zatok przynosowych w kontakcie z czynnikami środowiskowymi może odpowiedzieć trzema podstawowymi typami reakcji komórkowej i cytokinowej lub ich kombinacjami (Typ 1, 2 i 3). Typ 1 odnosi się do odpowiedzi wobec wirusów i jest związany z produkcją IFN- $\gamma$  oraz IL-12. Typ 2 jest ukierunkowany na odpowiedź wobec infekcji pasożytniczych, główną rolę odgrywają cytokiny: IL-4, IL-5 i IL-13, które biorą udział w procesach naprawy uszkodzeń błony śluzowej. Powyższe cytokiny stanowią główne mediatory stanu zapalnego w chorobach atopowych. U pacjentów z tymi schorzeniami błona śluzowa ulega przebudowie, obejmującej takie procesy jak włóknienie, obrzęk polipowaty oraz odkładanie się włókniaka, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia jej powierzchni. Typ 3 charakteryzuje się działaniem IL-17 i IL-22, które są skierowane przeciwko zewnątrzkomórkowym bakteriom i grzybom (1).

#### **2.3.2. Alergia**

Eozynofilowe PZZP to choroba zapalna, charakteryzująca się znacznym nagromadzeniem eozynofiliów w błonie śluzowej jamy nosa i zatok oraz, jeśli występują, w towarzyszącej tkance polipów nosa (17–20). Polipy nosa często komplikują przebieg PZZP, a ich obecność (zwłaszcza przy jednoczesnym występowaniu astmy oskrzelowej i atopowego zapalenia skóry) wskazuje chorobę eozynofilową (21). Wyjątek stanowią Azjaci, u których PZZP częściej wiąże się z zapaleniem neutrofilowym lub typu nie-2 (22).

Jednym z elementów alergicznego procesu zapalnego jest zwiększona aktywacja progenitorowych komórek zapalnych, które przez stałą produkcję komórek efektorowych podtrzymują przebieg choroby. U osób z atopią stwierdzono podwyższone ilości krążących jednostek tworzących kolonie eozynofilów i bazofilów (23), a także większą liczbę hematopoetycznych komórek progenitorowych CD34<sup>+</sup> we krwi, w porównaniu z osobami zdrowymi (24) po inhalacji wziewnego alergenu.

Nowo powstałe eozynofile są uwalniane do krążenia, gdzie rozpoznają molekuly adhezyjne (np. *vascular cell adhesion protein 1*) i sygnały chemotaktyczne CCL (ang. *C-C motif chemokine*) takie jak CCL11 – eotaksyna-1 czy cysteinylowe leukotrieny, które kierują je do tkanek objętych stanem zapalnym. Mechanizm ten wyjaśnia wzrost liczby eozynofilów w jamie nosowej podczas sezonowej ekspozycji na alergeny (25). W przebiegu ePZZP w błonie śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych obserwuje się znaczący wzrost liczby komórek, które wydzielają cytokiny (IL-5, czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów itp.), chemokiny (CCL5, CCL11, CCL24 itp.) oraz prozapalne mediatory lipidowe (np. cysteinylowe leukotrieny), odpowiedzialne za różnicowanie, przeżycie i aktywację eozynofilów (26–28). Aktywowane eozynofile dostarczają czynników wzrostu, które są niezbędne do dalszej proliferacji, aktywacji i przeżycia eozynofili (29,30). Nowo powstałe eozynofile, a także prekursorzy komórek tucznych i bazofile, mogą być niespecyficznie rekrutowane do każdej tkanki wykazującej odpowiednie molekuly adhezyjne i czynniki chemotaktyczne, w tym do zatok przynosowych pacjentów z ePZZP (oraz do płuc pacjentów z astmą oskrzelową) (31,32). Ponieważ same eozynofile są znaczącym źródłem wielu z tych mediatorów, ePZZP najlepiej postrzegać jako chorobę wynikającą z niekontrolowanego, samonapędzającego się zapalenia. Oprócz ogólnoustrojowych mechanizmów związanych ze szpikiem kostnym, alergeny dzięki właściwościom proteolitycznym aktywują lokalnie prekursorzy eozynofilów (33), co sugeruje, że może zachodzić bezpośrednia recyrkulacja komórek zapalnych między jamą nosową, tkanką limfatyczną nosa a zatokami przynosowymi. U osób zdrowych tzn. bez rozpoznanego wcześniej ePZZP, nie stwierdza się obecności molekuł adhezyjnych ani chemotaksyn w błonie śluzowej zatok, co oznacza, że ich zatoki nie są zdolne do rekrutacji komórek zapalnych podczas zaostrzeń nieżyty nosa.

### **2.3.3. Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy i jego pochodne**

Nadwrażliwość na NLPZ związana z PZZP i/lub astmą oskrzelową stanowi odrębny zespół kliniczny określany jako NERD. Pacjenci z NERD charakteryzują się cięższym

przebiegiem chorób górnych i dolnych dróg oddechowych, a ich leczenie jest często oporne na standardowe metody terapeutyczne.

Ostre reakcje nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ należą do najczęstszych form nadwrażliwości na leki, dotykając od 1% do 2% populacji ogólnej. Objawy obejmują zmiany skórne (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), objawy ze strony układu oddechowego (wodnista wydzielina z nosa, przekrwienie nosa, skurcz oskrzeli) oraz w skrajnych przypadkach, mogą prowadzić do ogólnoustrojowej anafilaksji (34,35).

Wśród pacjentów z astmą oskrzelową i/lub PZZPzP, nadwrażliwość na NLPZ występuje znacznie częściej, osiągając nawet 26%. Towarzyszy jej nasilone eozynofilowe zapalenie przerostowe błony śluzowej zarówno górnych jak i dolnych dróg oddechowych (36). W przeszłości zespół ten nazywano „triadą aspirynową”, jednak obecnie preferuje się termin NERD, który podkreśla przewlekły charakter zapalenia błony śluzowej dróg oddechowych u tych pacjentów (37). Pacjenci z NERD są predysponowani do cięższego przebiegu PZZP w porównaniu z osobami tolerującymi aspirynę. Często są nawroty polipów nosa oraz konieczność powtarzania zabiegów chirurgicznych (38,39). Badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa (TK), wskazują na rozległy przerost błony śluzowej obejmujący wszystkie zatoki i przewody nosowe, a także na większą grubość tych zmian w porównaniu z PZZP u pacjentów bez NERD (40).

Patofizjologia NERD powinna być postrzegana jako współistnienie dwóch potencjalnie odrębnych, choć częściowo nakładających się mechanizmów: jeden odpowiada za wywoływaną przez NLPZ ostrą reakcję nadwrażliwości, a drugi za obecność przewlekłego eozynofilowego zapalenia błony śluzowej dróg oddechowych. To przewlekłe zapalenie prowadzi do utrzymujących się objawów zapalenia zatok przynosowych, polipów nosa oraz astmy (41).

U pacjentów z NERD obserwuje się zwiększoną eozynofilię tkanek oraz podwyższone stężenie kationowego białka eozynofilowego w polipach nosa. Zjawiska te są związane z charakterystycznym profilem cytokin, takich jak IL-5, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*ang. GM-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor*), RANTES (*ang. Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*) i eotaksyna, które odpowiadają za aktywację i przeżywalność eozynofili (42,43). Jednocześnie dochodzi do różnicowej ekspresji markerów przebudowy tkanek, co wskazuje na złożoność procesów zapalnych i remodelowania w tej chorobie (44).

#### **2.3.4. Refluks żołądkowo-przelykowy**

Rolę przewodu pokarmowego w patogenezie PZZP zasugerował ponad 70 lat temu Holmes (45) analizując istnienie związku pomiędzy PZZP a nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego z chorobą refluksową przełyku (GERD). Badania wskazują, że GERD występuje częściej u pacjentów z PZZP (szczególnie u osób z opornym PZZP) zaś leczenie GERD łagodzi objawy PZZP (46). Zaproponowano trzy mechanizmy objaśniające mechanizm wpływu GERD na PZZP. Pierwszym z nich jest podrażnienie błony śluzowej nosogardła przez zarzucanie kwaśnej treści pokarmowej, powodujące reakcję zapalną z obrzękiem i upośledzonym oczyszczaniem śluzowo-rzęskowym. Druga teoria mówi o dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego i nerwu błędnego w wyniku, którego dochodzi do obrzęku błony śluzowej. Ostatnia podkreśla rolę *Helicobacter pylori*, której obecność w błonie śluzowej żołądka indukuje produkcję cytokin zapalnych, chemokin oraz czynników wzrostu za pośrednictwem różnych czynników wirulencji takich jak CagA (ang. *cytotoxin associated protein A*) i VacA (ang. *vacuolating cytotoxin*), co prowadzi do rekrutacji komórek układu odpornościowego do blaszki właściwej błony śluzowej żołądka (47). W związku z tym kolonizacja nosa przez *H. pylori* może wiązać się z przewlekłym stanem zapalnym, przyczyniając się do rozwoju polipów nosa.

#### **2.3.5. Zaburzenia bariery nabłonkowej i ruchomości rzęsek w drogach oddechowych**

Skuteczna funkcja bariery nabłonkowej stanowi pierwszą linię obrony przed mikroorganizmami. Na tzw. barierę immunologiczną składają się wspólnie bariera fizyczna, mechanizm śluzowo-rzęskowy oraz lokalne wrodzone mechanizmy przeciwdrobnoustrojowe (48). Główne struktury odpowiadające za utrzymanie bariery fizycznej to połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*) i połączenia przylegające (ang. *adherens junctions*), które zapewniają silne połączenia między komórkami nabłonka, oraz desmosomy i hemidesmosomy, kotwiczące komórki walcowate do komórek podstawnych oraz komórki podstawne do błony podstawnej (49). Utrata integralności bariery może wynikać z defektów genetycznych lub obniżonej ekspresji białek strukturalnych bariery, spowodowanej urazem, zakażeniem lub stanem zapalnym. Alergeny, takie jak roztocza kurzu domowego, ziarna pyłku i grzyby z aktywnością proteiny cysteinowej degradują markery nabłonkowe (E-kadheryna, kładyna, okładyna, cytokeratyna-18) i wzmagają napływ markerów mezenchymalnych (periostyna, laminina, wimentyna, fibronektyna) (50), co powoduje utratę szczelności naskórka. Długotrwała utrata bariery nabłonkowej może być następstwem mutacji w genie kodującym białko połączeń

ściślych – klaudynę-1, co prowadzi do zaburzenia bariery, zwiększonej podatności na uczulenia oraz rozwoju PZZP (51).

Przewlekły stan zapalny może wynikać z nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej gospodarza, a nie jedynie z obecności patogenów. W prawidłowych warunkach błona śluzowa skutecznie eliminuje miejscowe czynniki drażniące i patogeny dzięki wrodzonym mechanizmom obronnym, bez nadmiernej aktywacji nabytego układu odpornościowego. Przewlekły stan zapalny obserwowany w PZZP może być efektem patologicznej nierównowagi we wrodzonej odporności, co prowadzi do zaburzeń interakcji między gospodarzem a środowiskiem. Osłabiona wrodzona ochrona immunologiczna sprawia, że błona śluzowa nosa staje się podatna na kolonizację i uszkodzenia, co z kolei aktywuje adaptacyjną, specyficzną odpowiedź immunologiczną (52).

Wrodzone niedobory immunologiczne oraz nabyte zaburzenia odporności (np. AIDS, pospolity zmienny niedobór odporności) sprzyjają częstym nawrotom i przedłużaniu się procesu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. U kobiet z kolei zaburzenia hormonalne w przebiegu niedoczynności tarczycy, ciąży lub w okresie pomenopauzalnym również sprzyjają upośledzeniu drenażu zatok (53). Do takich zaburzeń mogą przyczyniać się również defekty genetyczne funkcji rzęsek, jak w przypadku mukowiscydozy, zespołu Kartagenera i Younga (54).

Uważa się, że polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphisms*, SNP) stanowią istotny czynnik zwiększający podatność na PZZP. Do kluczowych mechanizmów prowadzących do powstania i utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego w PZZP należą defekty bariery nabłonkowej, zaburzenia funkcji kanałów jonowych oraz mutacje w genach związanych z odpowiedzią zapalną typu Th2. Analiza genetyczna SNP u pacjentów z PZZP dostarcza cennych informacji na temat patofizjologii tej choroby, pozwalając lepiej zrozumieć jej rozwój i przebieg (55).

Również czynniki genetyczne i epigenetyczne mają znaczenie, takie jak polimorfizmy receptorów gorzkiego smaku. Receptory te odgrywają jedną z podrzędnych ról w nadzorze mikrobioty, poprzez wykrywanie mediatorów komunikacji bakteryjnej za pomocą sygnalizacji *quorum sensing* (QS) (56). W niektórych podtypach PZZP, zwłaszcza PZZPzP, obserwuje się grupowanie rodzinne, co oznacza, że choroba może występować częściej w rodzinach (57).

Dziedziczność PZZP nie została jednoznacznie określona. Szacuje się, że genetyczna predyspozycja wystąpienia astmy wynosi od 55% do 74% u dorosłych i niemal 90% u dzieci, nieżyty nosa waha się od 33% do 90% (58). W dużym badaniu populacyjnym z udziałem 1638 pacjentów z PZZPzP i 24 200 pacjentów z PZZPbP, wykazano, że krewni

pierwszego i drugiego stopnia pacjentów z PZZPzP mają odpowiednio 4,1-krotnie i 3,3-krotnie wyższe ryzyko zachorowania. W przypadku PZZPbP krewni pierwszego i drugiego stopnia mieli odpowiednio 2,4 i 1,4-krotnie wyższe ryzyko zachorowania. Co więcej, małżonkowie pacjentów z PZZPbP mieli dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju tej choroby (59). Sugeruje to, że występowanie rodzinne PZZP może wynikać także z czynników środowiskowych (60).

Badanie przeprowadzone przez Bohmana i wsp. wykazało, że krewni pierwszego stopnia pacjentów z PZZPzP mają 4,9-krotnie wyższe ryzyko zachorowania, a częstość występowania PZZPbP w tej grupie wynosiła 13,4%, w porównaniu do 2,7% w populacji kontrolnej. Jednak nie jest jasne czy rodzinne występowanie PZZP wynika z dziedzicznych zmian genetycznych, czy też z wpływu wspólnego środowiska, co wymaga dalszych badań (61). Pacjenci z PZZPzP zazwyczaj mają bardziej oporny na leczenie przebieg choroby w porównaniu z pacjentami z PZZPbP (62).

### **2.3.6. Przyczyny anatomiczne**

Zaburzenie drożności kompleksu ujściowo-przewodowego pełni rolę w patofizjologii zapaleń zatok przynosowych. W jego skład wchodzi przestrzeń przewodu nosowego środkowego wraz z ujściami zatok szczękowych, czołowych i przednich komórek sitowych, a także pokrywająca go błona śluzowa. Prawidłowa budowa i działanie tego kompleksu umożliwiają właściwy drenaż wydzieliny oraz odpowiednią wentylację zatok. Zaburzenia w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego, takie jak obrzęk błony śluzowej, zmiany przerostowe, wady anatomiczne, obecność ciał obcych czy dysfunkcja transportu śluzoworzęskowego, mogą blokować naturalne ujścia zatok. Tego rodzaju nieprawidłowości inicjują procesy zapalne prowadzące do przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych.

Wady anatomiczne, takie jak skrzywienie przegrody nosowej, deformacja wyrostka haczykowatego, zmiany w obrębie puszkii sitowej, obecność komórek Hallera, puszki małżowiny nosowe środkowe (np. "concha bullosa") czy przerost migdałka gardłowego, a także patologie, takie jak polipy, guzy nowotworowe czy zmiany zapalne w przebiegu ziarniniaka Wegenera, mogą ograniczać drożność nosa i zatok, co sprzyja rozwojowi stanów zapalnych (63).

## **2.4. Patogeneza PZZP - przyczyny egzogenne**

Istnieją hipotezy wiążące etiologię i patogenezę PZZP z czynnikami związanymi z gospodarzem (np. „bariera immunologiczna”) oraz zewnętrznymi czynnikami, takimi jak

patogeny bakteryjne lub grzybicze, dysbiotyczna mikrobiota/biofilm czy superantygeny gronkowcowe, zanieczyszczenie powietrza i przyczyny jatrogenne. Nieprawidłowe interakcje między tymi elementami prawdopodobnie odgrywają istotną rolę w patofizjologii PZZP, wywołując zaburzenie reakcji układu odpornościowego (64,65).

#### **2.4.1. Infekcje wirusowe, bakteryjne. Mikrobiom. *Staphylococcus aureus***

Komórki nabłonkowe błony śluzowej zatok przynosowych wydzielają różnorodne enzymy, opsoniny, defensyny, białka permeabilizujące oraz inne endogenne środki przeciwdrobnoustrojowe do warstwy śluzu na powierzchni nabłonka. Te cząsteczki odgrywają kluczową rolę w neutralizowaniu mikroorganizmów oraz rekrutacji komórek zapalnych, które modulują odpowiedź immunologiczną. Dodatkowo, białka takie jak laktoferyna, mucyny, białko C-reaktywne oraz inhibitor wydzielniczej proteiny leukocytów chronią przed bakteriami, grzybami i wirusami. W momencie, gdy patogenne mikroorganizmy atakują nabłonek zatok przynosowych, fagocyty krążące we krwi rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenami oraz wzorce molekularne związane z uszkodzeniami, za pomocą receptorów typu Toll (ang. *Toll-like receptor*, TLR). Dzięki nim fagocyty rozpoznają lipopolisacharydy bakteryjne (poprzez TLR-4) i sekwencje cytozyna-guanina (poprzez TLR-9), odpowiednio związane z bakteriami Gram-ujemnymi i bakteryjnym DNA. To rozpoznanie aktywuje szlaki zapalne, co prowadzi do wiązania komórek nabłonkowych gospodarza z patogennymi lub uszkodzonymi białkami uruchamiając reakcję odpornościową (66). Podobnie jak w przypadku innych chorób przewlekłych, interakcja pomiędzy mikrobiotą zatok przynosowych a układem odpornościowym wydaje się kluczowym, choć wciąż nie do końca poznanym aspektem PZZP, określanym jako „hipoteza mikrobioty” (67,68).

W prawidłowych, zdrowych warunkach, wysoko zróżnicowane populacje drobnoustrojów — reprezentowane przez około 1000 gatunków — funkcjonują w ramach metabolicznie współdziałających i samoregulujących się (np. poprzez *quorum sensing*) wspólnot biofilmowych, współistniejących z gospodarzem ludzkim w relacji symbiotycznej lub komensalnej (stan eubiozy). Ze względu na swoją rolę w oporności kolonizacyjnej, uznawane są one za element nieswoistego układu obronnego (69). Jeśli ta równowaga homeostatyczna zostaje zakłócona, określone gatunki bakterii lub, co bardziej prawdopodobne, grupy bakterii („hipoteza współwystępowania” lub „hipoteza wspólnotowa”) mogą nadmiernie się namnażać, wypierając inne (dysbioza), co w efekcie zaburza równowagę i prowadzić może do zmiany ich relacji z komensalnej na pasożytniczą. Wiele synergistycznych i antagonistycznych interakcji

międzygatunkowych, takich jak współżywnienie czy konkurencyjne wykluczanie, reguluje homeostazę mikrobioty i prowadzi do dysbiozy (70).

Te interakcje międzygatunkowe są koordynowane przez systemy QS, czyli bakteryjną komunikację zależną od liczebności populacji i komórek za pomocą cząsteczek sygnałowych, takich jak N-acyl-homoseryny laktonowe czy N-3-(okso-dodekanoylo)-homoseryny laktonowe. Synchronizują one procesy metaboliczne i ekspresję genów w grupie mikroorganizmów. Ponadto systemy QS regulują kluczowe procesy interakcji między bakteriami a gospodarzem, takie jak tworzenie biofilmów, ekspresja czynników wirulencji, reakcje na stres i sekwestracja metali. Na przykład wzrost, wirulencja i zdolności kolonizacyjne *Staphylococcus aureus* mogą być hamowane przez inne gatunki *Staphylococcus* poprzez QS (71). Mogą także bezpośrednio lub pośrednio wpływać na funkcjonowanie bariery nabłonkowej, stan zapalny, a nawet procesy kancerogenezy w obrębie zatok (72). Systemy QS, w połączeniu z receptorami smaku gorzkiego, odgrywają rolę w utrzymaniu równowagi mikrobioty i zapewnieniu homeostazy interakcji gospodarza z mikrobiotą (73).

Hipotezy dotyczące PZZP sugerują, że zapalenie i niedrożność ujść zatok mogą wynikać z dysfunkcji układu odpornościowego prowadzącej do dysbiozy mikrobioty lub odwrotnie, że to dysbioza prowadzi do zaburzeń odpowiedzi immunologicznej (74). Jednak do tej pory nie ustalono wyraźnych różnic w składzie mikrobioty zatokowej pomiędzy osobami zdrowymi, a pacjentami z PZZP, co sprawia, że mikrobiota nie może być niezależnym biomarkerem PZZP (75).

Nieskuteczność antybiotyków w leczeniu PZZP wspiera „hipotezę mikrobioty” (76). Niemniej jednak, podobnie jak w mukowiscydozie, antybiotyki o właściwościach immunomodulujących, takie jak doksycyklina czy makrolidy, mogą być korzystne (1). Na przykład krótkotrwała farmakoterapia doustna doksycykliną wydaje się być korzystna u pacjentów z polipami (77).

Biofilmy mikroorganizmów są powszechną formą ich wzrostu – występują u nawet 80% mikroorganizmów na Ziemi, w tym w ludzkiej mikrobiocie. W medycynie odpowiadają za 80% infekcji przewlekłych (78). Te złożone, wielogatunkowe wspólnoty drobnoustrojów, otoczone śluzową macierzą polimerów zewnątrzkomórkowych, mają niezwykłą zdolność do przetrwania i wzrostu na powierzchniach żywych i martwych, takich jak nabłonek błony śluzowej (79).

W biofilmach rozwijających się na błonie śluzowej zatok u pacjentów z PZZP zidentyfikowano patogeny, takie jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. W szczególności *S. aureus*, *H. influenzae* i *P. aeruginosa* są typowo związane z biofilmami występującymi

w PZZP (80–82). Ponadto wykrywa się również oportunistyczne patogeny, takie jak koagulazoujemne gronkowce, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, beztlenowce, *Cutibacterium (Propionibacterium)*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides* i *Peptoniphilus (Peptostreptococcus)*. Jednak porównywalne wskaźniki wykrycia biofilmów u pacjentów z PZZP i zdrowych osób budzą wątpliwości co do ich roli w tej chorobie (83).

Patogenem często zasiedlającym błonę śluzową jamy nosa jest *Staphylococcus aureus*, którego nosicielstwo w postaci szczepów metycyliny-wrażliwych może występować u 23–70% populacji. (84). Superantygeny i egzotoksyny produkowane przez *S. aureus* wykazują znacznie silniejsze działanie immunologiczne niż tradycyjne antygeny. Dotychczas zidentyfikowano około 20 różnych superantygenów wytwarzanych przez *S. aureus*. Superantygeny prezentując antygeny w sposób niezależny od typowego procesu rozpoznawania, wyjątkowo silnie aktywują limfocyty T pomocnicze (Th). Skutkuje to intensywną produkcją cytokin i mediatorów zapalnych, takich jak IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 czy czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ), które między innymi stymulują limfocyty B do wytwarzania swoistych poliklonalnych przeciwciał klasy IgE. W toku rozwijającego się stanu zapalnego w tkankach obserwuje się również wzrost liczby eozynofiliów, które poprzez produkcję cytotoksycznych białek uszkodzają komórki nabłonka. Superantygeny, inicjując reakcję alergiczną, sprzyjają odpowiedzi zależnej od IgE, których podwyższone stężenie występuje również w ePZZP. Takie zjawiska mogą prowadzić do rozwoju polipów (85). Chociaż nie udało się jednoznacznie wskazać konkretnego superantygeny odpowiedzialnego za patogenezę PZZP, wyniki licznych badań z zakresu immunologii, mikrobiologii i biochemii sugerują możliwy związek między aktywnością superantygenów *S. aureus* a rozwojem tej jednostki chorobowej (84).

#### **2.4.2 Infekcje grzybicze**

Wśród przyczyn zapalnych chorób zatok przynosowych grzybicze zapalenie zatok jest stosunkowo rzadkim, ale dobrze udokumentowanym stanem klinicznym. Grzyby, powszechnie występujące w środowisku, mogą kolonizować błonę śluzową górnych dróg oddechowych po wdychaniu ich zarodników. Obecność grzybów w jamie nosa stwierdza się w populacji osób chorych na PZZP oraz u osób zdrowych. U osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym wzrost grzybów jest skutecznie kontrolowany (86).

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych grzybów patogennych, które wywołują schorzenia górnych i dolnych dróg oddechowych, jest *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. niger*

oraz *A. flavus*) (87). Jego zarodniki można znaleźć niemal wszędzie w środowisku człowieka, zarówno w pomieszczeniach, jak i na zewnątrz (87). Badania wykazały, że u 63% pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych stwierdzono obecność grzybów w obrębie zatok, a najczęściej izolowanym rodzajem był właśnie *Aspergillus* (88).

Grzybicze zapalenie zatok przynosowych dzieli się na formy inwazyjne i nieinwazyjne. Wśród postaci inwazyjnych wyróżnia się ostre inwazyjne zapalenie zatok, określane jako rozplywne, oraz przewlekłe inwazyjne zapalenie zatok, które może przyjmować również postać ziarniniakowatą. Z kolei do postaci nieinwazyjnych należą infekcje saprofityczne, tzw. kula grzybicza (ang. *fungus ball*) oraz AFRS (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*) (89). W diagnostyce różnicowej istotną rolę odgrywa badanie histopatologiczne, które umożliwia ocenę nacieku grzybiczego w naczyniach i poziomemu uszkodzenia tkanki kostnej (90). Postacie inwazyjne najczęściej występują u pacjentów z obniżoną odpornością, rozwijając się w ciągu około czterech tygodni (91). Natomiast formy nieinwazyjne zazwyczaj ograniczają się do błony śluzowej zatok i występują u osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym lub cierpiących na przewlekłe schorzenia, takie jak cukrzyca (92). Rozpoznanie AFRS ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu tomografii komputerowej zatok, obecności objawów klinicznych przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa, stwierdzenia grzybni pozbawionej cech inwazji tkanek oraz potwierdzenia IgE-zależnej reakcji alergicznej opartej na dodatnich wynikach testów skórnych i obecności swoistych przeciwciał IgE (93).

#### **2.4.3. Zanieczyszczenie powietrza**

Pyły zawieszone są często oznaczane jako PM10 lub PM2.5, co odnosi się do cząstek o średnicy odpowiednio 10 µm lub mniejszej oraz 2,5 µm lub mniejszej. Najnowsze dowody sugerują, że zanieczyszczenie powietrza, szczególnie ekspozycja na PM2.5, odgrywa rolę w powstawaniu i nasileniu PZZP, ponieważ błona śluzowa nosa stanowi jedną z pierwszych linii obrony przed takimi czynnikami. Agencja Ochrony Środowiska określiła sześć głównych zanieczyszczeń powietrza – ozon, pyły zawieszone, tlenek węgla, ołów, dwutlenek siarki i dwutlenek azotu (94).

W ostatnich latach coraz więcej danych wskazuje na istotny udział zanieczyszczenia powietrza w patogenezie chorób górnych dróg oddechowych. Wykazano, że wiele zanieczyszczeń powietrza (w tym pyły i ozon) zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu, co prowadzi do uszkodzeń DNA, wzmożonego stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego (95).

#### **2.4.4. Przyczyny jatrogenne**

Także czynniki jatrogenne (intubacja przeznosowa i sztuczna wentylacja, tamponada nosa) przyczyniają się do miejscowego uszkodzenia błony śluzowej nosa, niekiedy powstania odleżyn w miejscu ucisku, stanowiąc ognisko zakażenia. Jednym z głównych powodów jatrogennego PZZP jest ingerencja powstała na skutek otwarcia zatoki szczękowej podczas leczenia zęba (96,97).

Etiologia zębopochodna występuje zwykle u wcześniej leczonych stomatologicznie pacjentów, po interwencjach takich jak:

- zabiegi stomatologiczne ingerujące w obszar zatoki szczękowej, takie jak podniesienie dna zatoki szczękowej, wykonywane w ramach przygotowań do leczenia implantoprotetycznego. Ryzyko PZZP wzrasta w przypadku perforacji błony śluzowej zatoki podczas zabiegu;
- zabiegi resekcji wierzchołka korzenia zęba w sąsiedztwie zatoki szczękowej;
- stan po zamknięciu połączenia ustno-zatokowego będącego konsekwencją ekstrakcji zęba, wyłuszczenia zmian okołowierzchołkowych;
- obecności przetoki ustno-zatokowej lub stan po jej leczeniu;
- wcześniejszym leczeniu kanałowym, w trakcie, którego materiał stomatologiczny przedostał się do zatoki szczękowej;
- obecności ciał obcych wprowadzonych jatrogennie do zatoki szczękowej, takich jak złamane narzędzia endodontyczne czy implanty;
- pozostawienie fragmentów wierzchołków korzeni lub zębów wtłoczonych do światła zatoki szczękowej podczas ekstrakcji;

a także u tych, u których stwierdzone są zmiany okołowierzchołkowe, ziarniniaki i torbiele w pobliżu dna zatok szczękowych (98–100).

#### **2.5. Diagnostyka PZZP**

Rozpoznanie PZZP opiera się na charakterystycznej symptomatologii, typowym obrazie jamy nosowej w badaniu przedmiotowym oraz potwierdzeniu obecności, w badaniu radiologicznym, zmian zapalnych w zatokach przynosowych.

### 2.5.1. Diagnostyka endoskopowa

Badanie endoskopowe jest istotnym elementem badania przedmiotowego w diagnostyce chorób jamy nosowej i zatok przynosowych. Poprzedzać je powinno rutynowo wykonywana rynoskopia przednia. Wziernikowanie endoskopowe można wykonać za pomocą sztywnego lub giętkiego endoskopu. W przypadku sztywnego endoskopu najczęściej wykorzystuje się optykę zerową lub 30-stopni. Badanie endoskopowe obejmuje ocenę przedsionka nosa, przewodu nosowego wspólnego, nosogardła oraz przewodu nosowego dolnego, środkowego, a także przewodu nosowego górnego i zachyłka klinowo-sitowego. Tak szczegółową ocenę jamy nosowej powinno wykonać się w znieczuleniu miejscowym i po anemizacji błony śluzowej. Wszelkie nieprawidłowości budowy anatomicznej mogą utrudnić precyzyjną ocenę.

Badanie endoskopowe pozwala na potwierdzenie obecności polipów nosa, rodzaju zalegającej wydzieliny oraz obrzęku błony śluzowej jamy nosowej, czy też zalegających mas grzybni w przestrzeniach jamy nosowej. Wszystkie te objawy są charakterystyczne dla obrazu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (101). Badanie endoskopowe jamy nosa gwarantuje lepszą wizualizację w porównaniu do rynoskopii przedniej w zakresie badania środkowych i górnych przewodów nosowych, nosogardła oraz oceny drenażu śluzu (102). Jednakże u chorych po operacjach, obraz endoskopowy jamy nosa (zaawansowanie zmian patologicznych) nie zawsze koreluje z natężeniem objawów (101).

Lund i Kennedy (101) utworzyli skalę standaryzującą ciężkość natężenia choroby posługując się endoskopową oceną jamy nosa. Uwzględnia ona obecność polipów, obrzęku oraz wydzieliny, ocenianej osobno dla każdej z jamy nosa, co przedstawiono w tabeli nr 1.

Tabela 1. Endoskopowa skala Lund-Kennedy przy ocenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

|   | Stopień zaawansowania, ocena punktowa |             |
|---|---------------------------------------|-------------|
|   | Strona prawa                          | Strona lewa |
| Polipy  |                                       |             |
| Obrzęk  |                                       |             |
| Wydzielina  |                                       |             |
| Ocena punktowa:<br>Polipy: 0 – brak, 1 – ograniczone do przewodu nosowego środkowego, 2 – w przewodzie nosowym wspólnym.<br>Obrzęk: 0 – brak, 1 – niewielki, średni obrzęk, 2 – polipowato zmieniona błona śluzowa.<br>Wydzielina: 0 – brak, 1 – śluzowa, 2 – gęsta, ropna. |                                       |             |

### **2.5.2. Diagnostyka obrazowa**

#### **RTG**

Klasyczne przeglądowe zdjęcie rentgenowskie (RTG) zatok przynosowych najczęściej wykonywane jest w projekcji potyliczno-podbródkowej (tzw. projekcja Watersa). Znajduje zastosowanie obecnie jedynie w diagnostyce ostrego przewlekającego się zapalenia zatok przynosowych, pozwalając stwierdzić zacienienie zatoki lub poziom płynu (103).

#### **Tomografia komputerowa**

W diagnostyce i ocenie radiologicznej PZZP wykorzystywana jest preferencyjnie tomografia komputerowa (TK) dzięki bardzo wysokiej rozdzielczości w obrazowaniu struktur kostnych i tkanek miękkich (104). Badanie TK nie jest ani ekonomicznie uzasadnione, ani medycznie wskazane jako rutynowa procedura dla każdego pacjenta z objawami sugerującymi przewlekłe zapalenie zatok, zaś powinno być zlecane jedynie po niepowodzeniu maksymalnej terapii farmakologicznej (i w sytuacji rozważania wskazań do interwencji chirurgicznej), w przypadku wystąpienia powikłań lub podejrzenia nowotworu (105). TK umożliwia wykrywanie nieprawidłowości w tkankach miękkich oraz identyfikację wariantów anatomicznych trudnych do wykrycia podczas badania endoskopowego, takich jak pneumatyzacja małżowiny środkowej (ang. *concha bullosa*) czy komórki Hallera zlokalizowane na dolno-przyśrodkowych granicach oczodołu, które mogą wpływać na funkcję kompleksu ujściowo-przewodowego.

Anomalie anatomiczne występują równie często zarówno u osób z przewlekłym zapaleniem zatok, jak i bez niego. Jednak ich obecność w połączeniu z infekcją lub alergią zwiększa ryzyko rozwoju choroby (106). Badanie TK jest cennym narzędziem w wyjaśnianiu pacjentom lokalizację schorzenia i planowanie leczenia chirurgicznego. Mimo to decyzję o operacji należy podejmować na podstawie wywiadu lekarskiego i wyników endoskopii nosa. Warto podkreślić, że zmiany błony śluzowej mogą występować w TK u 24–39% osób bezobjawowych, co wskazuje, że badanie to nie powinno być jedynym kryterium diagnostycznym (107). Narzędziem służącym do pomocy przy kwalifikacji do operacji zatok jest ankieta *Sinonasal Outcome Test 22* (SNOT-22) (108), w której uzyskanie powyżej 20 punktów może wskazywać na znaczne pogorszenie jakości życia i być wskazaniem do rozważenia leczenia operacyjnego (załącznik 1) (1).

Główną skalą opisującą nasilenie objawów PZZP w TK jest skala Lund-Mackay (LMS). Każda strona zatok jest oceniana oddzielnie, co daje łączny maksymalny wynik 24 punktów.

Każda zatoka uzyskuje od 0 do 2 punktów w zależności od stopnia nasilenia nieprawidłowości (brak, częściowe zacienienie, całkowite zacienienie) zaś niedrożności kompleksów ujściowo-przewodowych przypisuje się 2 punkty (załącznik 2) jak w tabeli 2 poniżej (109).

Tabela 2. Skala Lund-Mackay przy ocenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

| Zatoka  | Strona prawa |   |   | Strona lewa |   |   |
|---|--------------|---|---|-------------|---|---|
|   | 0            | 1 | 2 | 0           | 1 | 2 |
| Szczękowa   |              |   |   |             |   |   |
| Sitowie przednie  |              |   |   |             |   |   |
| Sitowie tylne   |              |   |   |             |   |   |
| Czołowa   |              |   |   |             |   |   |
| Klinowa   |              |   |   |             |   |   |
| Kompleks ujściowo-przewodowy  |              | - |   |             | - |   |
| Ocena punktowa:<br>0 – brak zacienienia; 1 – częściowe zacienienie; 2 – całkowite zacienienie |              |   |   |             |   |   |

### ***Rezonans magnetyczny***

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) zapewnia wysoką rozdzielczość obrazów tkanek miękkich. Błona śluzowa zatok sitowych i jamy nosowej przechodzi naturalny cykl wazodylatacji, a następnie wazokonstrykcji i jej obkurczania. Z tego powodu zastosowanie MRI ma ograniczoną wartość kliniczną, ponieważ obraz prawidłowej błony śluzowej w fazie obrzękowej może być nieodróżnialny od obrazu w przypadku przewlekłego stanu zapalnego. (110).

Przydatność MRI służy głównie przy różnicowaniu procesów nowotworowych. Stany zapalne wykazują wysoki sygnał na obrazach ważonych w sekwencji T2, podczas gdy procesy nowotworowe, z których 90% to rak płaskonabłonkowy, charakteryzują się sygnałem o średniej jasności (111), zaś złoże grzybicze cechują się bardzo niskim sygnałem, podobnym do powietrza, na obrazach T2 (111).

## **2.6. Metody leczenia PZZP**

Pacjenci z PZZP mogą być leczeni zachowawczo i operacyjnie. Postępowanie zachowawcze obejmuje zastosowanie środków farmakologicznych takich jak glikokortykosteroidy (GKS) (donosowe, rzadziej doustne), antybiotyków, leków przeciwhistaminowych w przypadku alergii oraz płukaniu jamy nosa i zatok przynosowych

izotonicznym lub hipertonicznym roztworem chlorku sodu (1). Leczenie chirurgiczne wykorzystuje dostęp wewnątrznosowy i dąży do przywrócenia fizjologicznego drenażu, normalizacji odmienności anatomicznych i udrożnieniu jam nosa.

### **2.6.1. Leczenie zachowawcze**

#### ***Glikokortykosteroidy stosowane donosowo***

Stosowanie glikokortykosteroidów w formie kropli lub aerozoli jest jednym z najważniejszych elementów zachowawczego leczenia PZZP. Leki te działają głównie przeciwzapalnie, modulując odpowiedź immunologiczną. Ich kluczowe aspekty działania opierają się na hamowaniu procesów zapalnych miejscowo poprzez zmniejszanie aktywności prozapalnych cytokin i mediatorów, jak IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ . Tym samym zmniejszają obrzęk błony śluzowej dzięki redukcji przepuszczalności naczyń, ograniczają produkcję śluzu oraz redukcję wydzielania go przez gruczoły ślinowe, hamują proliferację komórek i tym samym ograniczają wzrost i proliferację komórek nabłonka i fibroblastów. Wynikiem tego jest zmniejszanie przerostu błony śluzowej oraz rozwoju polipów nosa a dodatkowo, wzmocnienie funkcji bariery nabłonkowej, zmniejszając przepuszczalność dla alergenów i innych czynników drażniących. Regularne i prawidłowe stosowanie GKS donosowych może zmniejszyć potrzebę chirurgicznego leczenia, a także poprawić wyniki terapii farmakologicznej w długoterminowej opiece nad pacjentami z PZZP (1).

#### ***Glikokortykosteroidy stosowane doustnie***

Doustne GKS są stosowane w sytuacjach, gdy inne metody leczenia zachowawczego są niewystarczające. Działają one systemowo, zmniejszając stan zapalny, co pozwala na złagodzenie objawów przewlekłego zapalenia tj. bólu, obrzęku i przekrwienia błony śluzowej nosa a także przyczyniają się do poprawy drożności zatok. Tym samym, podaż GKS systemowo zmniejsza nasilenie niedrożności nosa, kichania i wodnistej wydzieliny z jam nosa. Wpływ GKS na redukcję polipów można oceniać nie wcześniej niż po 3 miesiącach. Długotrwałe stosowanie doustnych GKS może wywoływać skutki uboczne: osteoporozę, cukrzycę, zwiększenie masy ciała, a także wzrost ryzyka infekcji. Z tego powodu ich zastosowanie jest ograniczone do krótkotrwałego (10-14 dni) leczenia podczas zaostrzeń choroby do dwóch razy w ciągu roku (1).

## ***Leczenie biologiczne***

Wdrożono celowane terapie biologiczne oparte na przeciwciałach monoklonalnych, ukierunkowane na typ 2 zapalenia zatok, które działają poprzez hamowanie nieprawidłowych reakcji układu odpornościowego. Endotyp zapalny typu 2 może być skutecznie kontrolowany za pomocą mepolizumabu lub reslizumabu, które poprzez hamowanie działania IL-5 ograniczają różnicowanie i dojrzewanie prekursorów eozynofilowych w szpiku kostnym oraz sprzyjają ich apoptozie. Mechanizm zapalenia typu 2 można również zahamować dzięki zastosowaniu benralizumabu, który z dużą swoistością i powinowactwem blokuje receptory IL-5, omalizumabu neutralizującego IgE, a także dupilumabu, który skutecznie blokuje działanie interleukin IL-4 i IL-13 (112).

### ***2.6.2. Leczenie chirurgiczne***

Przed rokiem 1985 leczenie chirurgiczne chorób zatok często wiązało się z zastosowaniem zewnętrznych dojsć operacyjnych, które wymagały wykonania nacięć na twarzy. Aby uzyskać dostęp do zatoki szczękowej, stosowano metodę Caldwell-Luca, polegającą na wykonaniu nacięcia w okolicy dziąsłowo-policzkowej i wytworzeniu otworu w przedniej ścianie zatoki szczękowej. W celu dotarcia do zatok sitowych i czołowych wykonywano cięcie Lyncha, zlokalizowane na twarzy, przyśrodkowo od łuku brwiowego.

W przypadku bardziej zaawansowanych chorób zatok czołowych często konieczne było zastosowanie cięcia bikoronalnego, które przebiegało przez skórę głowy w płaszczyźnie wieńcowej, od ucha do ucha. Ze względu na swoją inwazyjność i nieestetyczny charakter, te metody operacyjne były traktowane jako ostateczność, stosowane jedynie w przypadkach opornych na inne formy leczenia (113).

Trwają debaty na temat optymalnego momentu przeprowadzenia operacji chirurgicznej w przypadku PZZP. Zgodnie z wytycznymi EPOS 2020, wskazaniem do operacji są:

1. brak poprawy po leczeniu zachowawczym
  - 1) donosowe GKS przez minimum 8 tygodni
  - 2) terapia systemowa GKS
  - 3) krótkotrwała antybiotykoterapia o szerokim spektrum/celowana albo długotrwała antybiotykoterapia w małych dawkach - w przypadku PZZPbP;
2. wynik TK zatok w skali Lund-Mackay co najmniej 1;
3. objawy nasilenia dolegliwości w skali SNOT-22 wynoszą co najmniej 20 (1);

Endoskopowa chirurgia zatok znacząco rozwinęła się od momentu jej pierwszego zastosowania. Początki endoskopowego badania zatok zostały zapoczątkowane przez Hirschmanna, który użył cystoskopu do badania jamy nosa w 1901 roku (114). Jednak to profesor Walter Messerklinger wraz ze swoim asystentem Heinzem Stammbergerem oraz amerykańskim współpracownikiem Davidem Kennedym przyczynili się do rozpowszechnienia nauki i techniki funkcjonalnej endoskopowej chirurgii zatok na całym świecie w latach 80-tych XX wieku (115,116). W Polsce tę technikę operacyjną zatok przynosowych poznano w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku. Prekursorem operacji endoskopowych zatok i propagatorem ich w Polsce był prof. Antoni Krzeski wraz z zespołem Kliniki Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (117).

Messerklinger, opisując ścieżkę oczyszczania śluzowo-rzęskowego zatok u ludzi, wykazał, że ruch wydzieliny nie jest chaotyczny, lecz precyzyjnie zdefiniowany. Wydzielina produkowana przez błonę śluzową zatok szczękowych przemieszcza się od dna zatoki w kierunku jej przyśrodkowej ściany, aż do naturalnego ujścia znajdującego się w najbardziej górnym i tylnym odcinku. Następnie jest transportowana przez lejek sitowy, który znajduje się między blaszką papierowatą oczodołu a wyrostkiem haczykowatym, docierając do powierzchni małżowiny nosowej dolnej, skąd dalej wędruje do nosogardła. Spływ wydzieliny z zatoki czołowej przebiega do wewnątrz, od sklepienia zatoki, przez jej ścianę boczną, osiągając dno i ujście w części przyśrodkowej. Część wydzieliny opuszcza zatokę, a pozostała ilość kieruje się do wnętrza zatoki i ponownie trafia do krążenia śluzowo-rzęskowego. Zachyłek czołowy oraz lejek sitowy stanowią część sitowia przedniego. W obrębie lejka sitowego drogi wydzielnicze z zatoki czołowej, przebiegające przez zachyłek czołowy, łączą się z wydzieliną z zatoki szczękowej. Transport wydzieliny odbywa się następnie w kierunku wstecznym, również do nosogardła (118). W sytuacji obrzęku błony śluzowej i zablokowania przez nią ujść zatok – zmieniony patologicznie śluz nie jest efektywnie drenowany do nosogardła. To uruchamia kaskadę zaburzeń wentylacji w obrębie zatok, zamknięcia sitowia i pozostałych zatok. Infekcja z zajętych obszarów błony śluzowej zatok sitowych przedniej może wielokrotnie przenosić się na pozostałe zatoki, co prowadzi do wtórnego zapalenia zatoki czołowej lub szczękowej (119).

Funkcjonalna endoskopowa operacja zatok przynosowych (FESS – ang. *Functional Endoscopic Sinus Surgery*) to obecnie szeroko akceptowana metoda leczenia, obejmująca różnorodne techniki stosowane w przypadku PZZP opornego na leczenie zachowawcze, eliminująca ryzyko pozostawienia zewnętrznych blizn na twarzy. Jest to małoinwazyjna procedura chirurgiczna, umożliwiająca bezpośrednią wizualizację oraz poszerzenie ujść zatok

przynosowych. Kluczową zaletą tej metody jest zachowanie błony śluzowej, ponieważ w trakcie operacji w obszarze komórek sitowych przednich i przewodu nosowego środkowego usuwa się jedynie zmienione zapalnie fragmenty, które zakłócają przepływ powietrza i drenaż zatok.

Terminem „ESS” (ang. *Endoscopic Sinus Surgery*) określa się bardziej radykalny zabieg, polegający na całkowitym otwarciu wszystkich zatok przynosowych, obejmując przednią i tylną ethmoidektomię, antrostomię w obrębie przewodu nosowego środkowego, sphenoidotomię oraz otwarcie zatoki czołowej (Draf I, IIa/IIb, III). Dla uproszczenia, w dalszej części pracy stosowany będzie skrót „FESS”.

Ogólnym celem operacji FESS jest udrożnienie zmienionych chorobowo lejków sitowych i kompleksów ujściowo-przewodowych pod kontrolą sztywnego endoskopu, a także przywrócenie prawidłowej wentylacji i drenażu pozostałych zatok poprzez ich fizjologiczne drogi odpływu. W większości przypadków zatoki czołowe i szczękowe wymagają jedynie minimalnych interwencji. W razie konieczności ujście zatoki szczękowej jest powiększane poprzez usunięcie fragmentów przedniego i/lub tylnego ciemiączka nosowego, co tworzy otwór w naturalnym miejscu w środkowym przewodzie nosowym. W przypadku chorób zatoki czołowej, oczyszczenie zachyłka czołowego zwykle wystarcza do poprawy jej drożności bez potrzeby dalszego powiększania ujścia zatoki. Dedykowane instrumentarium np. mikrodebrider ułatwia operatorowi usuwanie zmienionej makroskopowo przerośniętej błony śluzowej i polipów. W zależności od zaawansowania choroby, endoskopowe operacje zatok pozwala na stopniowe, indywidualnie dostosowane podejście, od izolowanego otwarcia infundibulum do pełnej sfenoetmoidektomii (120).

Ośmioletnia obserwacja wykazała zmniejszenie objawów oraz niższą częstotliwość infekcji po operacji zatok z powodu PZZP (121). W 2003 roku Lieu i Piccirillo (122) zidentyfikowali 35 badań, w których zmniejszenie objawów PZZP i ogólna poprawa samopoczucia po FESS/ESS wynosiła od 69% do 94%.

FESS jest bezpieczną procedurą, z odsetkiem komplikacji wynoszącym mniej niż 1%. Najpoważniejszymi powikłaniami są ślepotą, urazy wewnątrzczaszkowe, krwiaki oczodołu, udary oraz wycieki płynu mózgowo-rdzeniowego. Dzięki postępowi technologicznemu, zwłaszcza ulepszonej optyce, ryzyko tych komplikacji może zostać jeszcze bardziej zminimalizowane.

Jednym z ważnych osiągnięć wspomagających endoskopowe operacje zatok jest nawigacja śródoperacyjna, bazująca na TK zatok wykonaną przed operacją, informująca operatora o aktualnej lokalizacji narzędzi wewnątrznosowo. Choć brakuje jednoznacznych

dowodów na to, że ich zastosowanie bezpośrednio obniża odsetek powikłań, systemy te okazały się szczególnie przydatne w przypadkach operacji rewizyjnych oraz w sytuacjach, gdzie anatomia pacjenta jest zmieniona (123).

## **2.7. Optymalizacja widoczności pola operacyjnego**

FESS jest bezpieczną procedurą, choć wiąże się z ryzykiem nadmiernego krwawienia śródoperacyjnego. Może ono wpływać zarówno na czas trwania, jak i na wynik operacji.

Pojawienie się endoskopowej chirurgii zatok umożliwiło rozwój małoinwazyjnych procedur chirurgicznych w rynologii. Biegłość w technikach może być nadal utrudniona przez źle kontrolowane krwawienie ograniczające widoczność pola operacyjnego z powodu obfitego unaczynienia błony śluzowej w stanie zapalnym. Może to prowadzić do wydłużenia czasu operacji i, co ważniejsze, zwiększonego ryzyka powikłań. Aby je zminimalizować, kluczowe jest odpowiednie przygotowanie przed- i śródoperacyjne (124).

### **2.7.1. Glikokortykosteroidy donosowe i doustne**

Przedoperacyjne zastosowanie GKS donosowych przez miesiąc lub doustnych przez 5–7 dni może ograniczać krwawienie podczas zabiegu, co najpewniej wynika z ich dwutorowego mechanizmu działania: hamowania procesu zapalnego na różnych etapach jego przebiegu oraz z aktywacji receptorów adrenergicznych (125). GKS zmniejszają uszkodzenie naczyń krwionośnych i powstawanie obrzęku tkanek poprzez obniżenie stężenia mediatorów zapalnych w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Dodatkowo zwiększają reaktywność skurczową mięśni gładkich i nasilają działanie endogennych katecholamin – adrenaliny i noradrenaliny oraz wydłużają działanie miejscowych leków wazokonstrykcyjnych, co ogranicza krwawienie włóscinkowe, które stanowi główne źródło utraty krwi podczas endoskopowej operacji zatok (126).

Błona śluzowa zatok reaguje na działania chirurgiczne zwiększeniem przepuszczalności błon komórkowych oraz obrzękiem tkanek zauważalnym już po 15 minutach od rozpoczęcia operacji z maksymalnym nasileniem po 60 minutach (126). Silne właściwości przeciwobrzękowe GKS nabierają szczególnego znaczenia w wąskich obszarach jamy nosowej, gdzie minimalizacja obrzęku może poprawić widoczność i precyzję działań chirurgicznych (127).

### **2.7.2. Środki hemostatyczne działające miejscowo**

Odpowiednia wizualizacja pola operacyjnego odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa i skuteczności endoskopowej operacji zatok. Minimalizacja krwawienia jest istotna dla wyraźnego rozpoznania punktów orientacyjnych, co przekłada się na bezpieczniejsze przeprowadzenie zabiegu. Do utrzymania bezkrwawego pola operacyjnego stosuje się różnorodne środki, z których najczęściej wykorzystywane są miejscowe substancje zwężające naczynia krwionośne. W literaturze opisano zastosowanie adrenaliny, kokainy, oksymetazoliny i fenylefryny w postaci miejscowej (128). Obecnie nie istnieją jednoznaczne wytyczne na temat stosowania optymalnych stężeń, które mogłyby pomóc chirurgom endoskopowym w wyborze odpowiedniego środka zwężającego naczynia, jego stężenia oraz w określeniu przeciwwskazań do stosowania tych leków podczas zabiegu (128).

Adrenalina od wielu lat znajduje zastosowanie w chirurgii nosa ze względu na właściwości obkurczające naczynia krwionośne co przyczynia się do zmniejszenia utraty krwi i poprawy widoczności pola operacyjnego (129). Najczęściej w celu uzyskania hemostazy podczas zabiegów FESS stosuje się kombinację lidokainy z adrenaliną (130), choć znany jest również roztwór Moffetta czyli połączenie adrenaliny z kokainą, obecnie nie stosowane (131). Preparaty te mogą być używane w sączkach donosowych i w formie miejscowych iniekcji. Dodanie adrenaliny do lidokainy działa korzystnie jako środek obkurczający naczynia, zmniejszając ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej, wydłużając czas działania znieczulenia i ograniczając krwawienie. Toksyczność adrenaliny zależy od jej stężenia we krwi, a do działań niepożądanych spowodowanych nagłym wzrostem stężenia adrenaliny we krwi należą zaburzenie rytmu serca, obrzęk płuc, niedrożność tętnicy środkowej siatkówki i nagłe zatrzymanie krążenia, dlatego wielu chirurgów woli stosować sączki z dodatkiem adrenaliny zamiast iniekcji w błonę śluzową podczas operacji (132).

Adrenalina, może być aplikowana miejscowo przez wstrzyknięcie do bocznej ściany nosa lub do dołu skrzydłowo-podniebiennego. W miejscu, gdzie tętnica szczękowa wchodzi do dołu skrzydłowo-podniebiennego, rozgałęzia się na dwie główne gałęzie zaopatrujące jamę nosową: tętnicę klinowo-podniebienną (z rozgałęzieniami: t. nosowej tylnej bocznej i t. nosowej tylnej przegrody) i tętnicę podniebienną zstępującą (z rozgałęzieniami: t. kanału skrzydłowego, t. podniebiennej mniejszej i większej). Technika wstrzykiwania adrenaliny do dołu skrzydłowo-podniebiennego ma na celu uzyskanie zwężenia naczyń w obrębie tętnicy klinowo-podniebiennej. Skuteczność i bezpieczeństwo tego podejścia w dużym stopniu zależą od precyzji operatora. Nieprawidłowa infiltracja poza kanał podniebienny większy może

prowadzić do poważnych komplikacji, takich jak przypadkowe dożylne podanie środka znieczulającego czy urazy nerwów podoczodołowych i oczodołowych (133).

Lee i współpracownicy (134) wykazali, że miejscowe wstrzyknięcie adrenaliny do błony śluzowej jamy nosa nie skraca czasu operacji i nie zmniejsza utraty krwi w porównaniu z miejscową aplikacją adrenaliny w sączkach umieszczonych w jamie nosa. Co więcej, wstrzyknięcie może powodować gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego, co jest w stanie nasilić miejscowe krwawienie (134). Taki wynik uzyskał Javer (132), który wykazał wyższe wartości średniego ciśnienia tętniczego (MABP) u pacjentów u których podawano roztwór adrenaliny z bupiwakainą podany w iniekcji w boczną ścianę jamy nosa w porównaniu do 0,9% roztworu chlorku sodu.

Tradycyjnie otolaryngolodzy stosowali kokainę miejscowo ze względu na jej podwójne działanie - jako środek miejscowo znieczulający (135) i zwężający naczynia - maksymalna bezpieczna dawka kokainy donosowej wynosi 200 mg lub od 1,5 mg/kg do 3 mg/kg masy ciała, aczkolwiek dawkowanie pozostaje kontrowersyjne (136). Jednak ze względu na klasyfikację kokainy jako substancji kontrolowanej, pojawiają się uzasadnione obawy związane z bezpiecznym przechowywaniem tego środka w placówkach medycznych. W rezultacie dostępność kokainy jest ograniczona, co sprawia, że nie wszyscy chirurdzy mają możliwość jej stosowania. Kokaina wykazuje swoje działanie zwężające naczynia poprzez blokowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zakończeniach nerwowych.

Fenylefryna jest selektywnym agonistą receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych, natomiast oksymetazolina jest agonistą receptorów  $\alpha$ -1 oraz częściowym agonistą  $\alpha$ -2. Oznacza to, że obie substancje stymulują receptory zlokalizowane w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych, co prowadzi do ich skurczu i zwężenia światła naczyń. Dodatkowo, fenylefryna charakteryzuje się dłuższym czasem działania zaś oba brakiem ogólnoustrojowego działania na serce i płuca (137).

### ***2.7.3. Środki hemostatyczne działające systemowo***

#### ***Kwas traneksamowy***

Kwas traneksamowy (TXA) to syntetyczny lek antyfibrynolityczny, będący pochodną lizyny. Działa poprzez wiązanie lizyny na plazminie i plazminogenie, co prowadzi do oddzielenia plazminy od fibryny powierzchniowej i skutecznego zahamowania procesu fibrynolizy poprzez zatrzymanie przekształcenia plazminogenu w plazminę (138). Metaanaliza Pundira (139) obejmująca miejscowe i ogólnoustrojowe zastosowanie TXA, potwierdziła,

że jest on bezpieczny i skuteczny w podczas endoskopowych operacji zatok przynosowych. W badaniu Jahanshahi (138) opublikowanym po tej metaanalizie wykazano, że dodatek TXA do sączków z fenylefryną poprawia widoczność pola operacyjnego oraz zmniejsza całkowitą objętość utraconej krwi podczas FESS zarówno u pacjentów z PZZPzP jak i PZZPbP.

### ***Etamsylat***

Etamsylat jest lekiem przeciwkrwotocznym, jednak jego skuteczność została potwierdzona jedynie w określonych sytuacjach. Wśród mechanizmów sugerowanych jako podstawa działania przeciwkrwotocznego etamsylatu rozważano wcześniej hamowanie syntezy prostaglandyn, indukcję ekspresji P-selektyny oraz poprawę adhezji płytek krwi (140). Etamsylat to sól dietyloamoniowa 2,5-dihydroksybenzenosulfonianu (DHPS). Badanie Fernández'a (141) wykazało, że DHPS może hamować aktywność biologiczną czynników wzrostu fibroblastów (FGF). Strukturalne analizy potwierdziły, że DHPS wiąże się z dużym powinowactwem z domeną wiążącą heparynę FGF, co zapobiega interakcji FGF-heparyna, która jest niezbędna do prawidłowej aktywacji receptorów FGF (141). Co więcej, DHPS wykazał zdolność hamowania aktywności biologicznej innego czynnika wzrostu z domeną wiążącą heparynę – czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego - VEGF165 (ang. *vascular endothelial growth factor isoform 165*) (142).

Dodatkowo, działa przede wszystkim poprzez wzmacnianie śródbłonna naczyń, co poprawia jego stabilność i zmniejsza przepuszczalność. Dzięki temu ogranicza wynaczynienie krwi, zwłaszcza z drobnych naczyń. Dodatkowo etamsylat stymuluje agregację płytek krwi, zwiększając ich zdolność do przylegania do ścian naczyń i tworzenia czopa płytkowego, co jest kluczowe w początkowej fazie procesu hemostazy (140). Lek ten wspiera również uwalnianie tromboplastyny tkankowej, która odgrywa ważną rolę w kaskadzie krzepnięcia, przyspieszając tworzenie skrzepu. Ważnym aspektem działania etamsylatu jest to, że nie wpływa ona na czas krzepnięcia ani na proces fibrynolizy, lecz wzmacnia lokalne mechanizmy odpowiedzialne za zatrzymywanie krwawienia (142).

Skuteczność etamsylatu została wykazana w ginekologii i położnictwie (np. w krwawieniu wewnątrzkomorowym u wcześniaków czy nadmiernym krwawieniu menstruacyjnym) (143), w urologii (w krwawieniach z układu moczowego) (144), w stomatologii (po ekstrakcji zębów) w okulistyce (przed zabiegiem przeszczepienia rogówki) (145) oraz otolaryngologii (ograniczeniu krwawieniu z jam nosa przy dziedzicznej krwotocznej teleangiektazji tzw. chorobie Oslera-Webera-Rendu) (146). Pomimo jego szerokiego

zastosowania, nie istnieją badania porównujące wpływ etamsylatu na krwawienie i przejrzystość pola operacyjnego podczas endoskopowym operacji zatok przynosowych.

Zwykle etamsylat jest dobrze tolerowany, jednak w niektórych przypadkach może powodować działania niepożądane, takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, reakcje alergiczne (np. wysypka) czy, rzadziej, obniżenie ciśnienia krwi, zawroty głowy lub uczucie zmęczenia (144).

#### ***2.7.4. Ułożenie pacjentów w trakcie operacji***

Chociaż stosowane nasiękowo środki zwężające naczynia krwionośne skutecznie wspomagają hemostazę i poprawiają widoczność pola operacyjnego, ich stosowanie związane jest z pewnym ryzykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, dlatego wymagają zachowania szczególnej ostrożności. Przez wiele lat chirurdzy wykorzystywali także modyfikację przepływu krwi do pola operacyjnego, zmieniając nachylenie stołu operacyjnego w celu uzyskania korzystnych warunków. W chirurgii głowy i szyi zastosowanie odwróconej pozycji Trendelenburga (RTP) prowadzi do zmniejszenia powrotu żylnego i rzutu serca, co w efekcie obniża ciśnienie tętnicze (147).

Ko (147) jako pierwszy wykazał, że RTP ustawiona pod kątem  $10^\circ$  poprawia widoczność pola operacyjnego i zmniejsza utratę krwi podczas endoskopowej operacji zatok w porównaniu z pozycją poziomą. W badaniu Hathorna (148), które porównywało RTP pod kątem  $15^\circ$  z  $0^\circ$ , RTP znacząco obniżyła całkowitą objętość utraconej krwi (426 ml vs 247 ml,  $p < 0,001$ ), nasilenia krwawienia liczonego w ml/min (4,26 ml/min vs 2,68 ml/min,  $p = 0,001$ ) oraz wynik przejrzystości pola operacyjnego według skali Boezaarta (2,33 vs 1,66,  $p = 0,004$ ). Analiza podgrup ujawniła mniejszą całkowitą objętość utraconej krwi i lepszą widoczność pola operacyjnego również podczas analizy wyłącznie pacjentów z PZZPbP.

Optymalny kąt RTP został oceniony w kolejnym badaniu RCT, w którym analizowano pozycje pod kątem  $5^\circ$ ,  $10^\circ$  i  $20^\circ$  w kontekście wyników śródoperacyjnych podczas FESS (149). Wyniki wskazały, że pozycja  $20^\circ$  znacząco zmniejsza całkowitą utratę krwi i poprawia widoczność pola operacyjnego według skali Boezaarta w porównaniu z innymi ustawieniami. Podniesienie kąta RTP do wartości przekraczającej  $20^\circ$  może wiązać się z istotnymi ograniczeniami i potencjalnymi zagrożeniami, do których należą trudności techniczne (w tym pogorszona ergonomia narzędzi chirurgicznych, gdzie klatka piersiowa pacjenta może utrudniać swobodne manewrowanie narzędziami oraz zmiana orientacji płaszczyzny podstawy czaszki), ryzyko obniżenia mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP) oraz możliwość

wystąpienia powietrznego zatoru żylnego. Dodatkowo, przy większym uniesieniu głowy obserwuje się nachylenie płaszczyzny podstawy czaszki z kierunku tylnego ku przedniemu, co w przypadku niedoświadczzonego operatora może prowadzić do błędnej oceny orientacji anatomicznej i skutkować penetracją struktur wewnątrzczaszkowych oraz potencjalnym wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego. Jednocześnie literatura zaleca unikanie RTP przekraczającego 30°, ponieważ w kombinacji z kontrolowaną hipotensją może prowadzić do obniżenia ciśnienia perfuzji mózgowej (149).

Należy również pamiętać, że w przypadku nadmiernego krwawienia pacjenci powinni być niezwłocznie ułożeni w pozycji leżącej, ponieważ RTP w takich sytuacjach może zwiększać ryzyko wstrząsu hipowolemicznego (147). Ustawienie RTP pod kątem 15–20° jest uznawane za bezpieczną i skuteczną technikę optymalizacji warunków chirurgicznych podczas endoskopowych operacji zatok.

### **2.7.5. Techniki znieczulenia**

Krwawienie z błony śluzowej zatok przynosowych jest zależne od MABP, które wynika z systemowego oporu naczyniowego (SVR) i rzutu serca (CO) (150). Obniżenie MABP do wartości w przedziale 50–70 mmHg, określane jako celowe lub kontrolowane niedociśnienie, wiąże się z poprawą widoczności pola operacyjnego (151). W celu indukcji kontrolowanego niedociśnienia wykorzystuje leki wazodylatacyjne (np. nitroprusydek sodu, nikardypina, nitrogliceryna), antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (np. esmolol), a także wysokie dawki anestetyków wziewnych, takich jak desfluran i sewofluran (152).

Choć kontrolowane niedociśnienie jest generalnie uznawane za bezpieczne, wartości MABP poniżej 50 mmHg mogą znacząco zmniejszyć perfuzję mózgową i wiązać się z ryzykiem neurologicznych oraz ogólnoustrojowych powikłań (153). Szacuje się, że śmiertelność wynosi od 20 do 60 zgonów na 100 000 pacjentów, głównie w wyniku niedokrwienia i niewydolności narządowej (154). Uniesienie głowy prowadzi do zmniejszenia objętości krwi w mózgu. Mechanizm ten wynika ze zwiększonego odpływu krwi z jamy czaszki. Zmniejszenie objętości krwi w mózgu skutkuje spadkiem ciśnienia śródczaszkowego oraz potencjalnym zmniejszeniem mózgowego ciśnienia perfuzyjnego. Jednakże redukcja mózgowego ciśnienia perfuzyjnego w zakresie autoregulacyjnym mózgu (50–150 mmHg) powoduje wazodylatację naczyń mózgowych, co wtórnie zwiększa objętość krwi w mózgu i ciśnienie śródczaszkowe, kompensując obniżone ciśnienie perfuzyjne (149). Niedociśnienie można także osiągnąć, zmniejszając SVR poprzez rozszerzenie naczyń, np. za pomocą

nitroprusydku sodu, choć ta technika jest mniej skuteczna w poprawie widoczności pola operacyjnego z powodu odruchowej tachykardii, która pojawia się w celu utrzymania rzutu serca (150).

Zwolnienie częstości akcji serca (HR) i zmniejszenie kurczliwości serca za pomocą  $\beta$ -blokerów prowadzi do znacznej poprawy widoczności pola operacyjnego i zmniejszenia utraty krwi podczas operacji zatok (155). Nawet bez zastosowania  $\beta$ -blokerów zaobserwowano, że częstość HR powyżej 60 uderzeń/min wiąże się z gorszą widocznością pola operacyjnego (156). Podczas znieczulenia można użyć siarczanu magnezu. Magnez jest naturalnie występującym antagonistą wapnia i antagonistą N-metylo-D-asparaginy. Konkuruje o kanały wapniowe w presynaptycznych zakończeniach nerwowych, hamuje uwalnianie acetylocholino w płycie ruchowej i działa również jako środek rozszerzający naczynia krwionośne, zwiększając syntezę prostacykliny, a także hamując aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (157). W badaniu Arivandana (158), podanie siarczanu magnezu skutkowało zmniejszeniem całkowitej utraty krwi oraz poprawie widoczności pola operacyjnego podczas FESS.

Technika znieczulenia odgrywa istotną rolę w kontroli krwawienia śródoperacyjnego. Do najczęściej stosowanych metod znieczulenia należą całkowite dożylnie znieczulenie ogólne (TIVA) oraz znieczulenie wziewne (IA) (159). Blackwell i wsp. (160) w 1993 r. zaproponowali zastosowanie TIVA jako preferencyjnej techniki znieczulenia podczas FESS. TIVA pozwala na uzyskanie kontrolowanego niedociśnienia przez obniżenie kurczliwości mięśnia sercowego oraz zmniejszonego SVR. Dodatkowo, zmniejsza perfuzję mózgową, co może obniżyć przepływ w tętnicach sitowych zaopatrujących jamę nosową (160). TIVA z zastosowaniem propofolu, w porównaniu ze znieczuleniem wziewnym, może znacząco poprawić widoczność pola operacyjnego, zmniejszyć utratę krwi oraz skrócić czas trwania FESS dzięki niższemu MABP (161). W kontekście TIVA preferowanym opioidem o krótkim czasie działania jest remifentanyl, który zapewnia lepszą stabilność śródoperacyjną MABP i nie zaburza przepływu mózgowego (162). Główną zaletą TIVA jest mniejsze ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów pooperacyjnych, szybsze wybudzanie ze znieczulenia oraz zmniejszone ryzyko delirium w okresie wybudzania u dzieci i zaburzeń poznawczych u osób starszych (159).

Do indukcji i podtrzymania znieczulenia wziewnego używa się lotnych cieczy, obecnie takich jak sewofluran i desfluran. Ich działanie powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, co prowadzi m.in. do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenia SVR. Pomimo obniżenia ciśnienia perfuzyjnego, rozszerzenie naczyń powoduje znaczący wzrost perfuzji tkanek. Badania wykazały 2-3-krotny wzrost przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe po podaniu

anestetyków wziewnych. Możliwe jest zatem, że zwiększona perfuzja błony śluzowej nosa odpowiada za nasilone krwawienie obserwowane podczas FESS, gdy stosowane jest znieczulenie wziewne (163). W porównaniu do TIVA, IA powoduje rozszerzenie naczyń mózgowych w sposób zależny od ich stężenia oraz zaburzają zależność między przepływem krwi w mózgu a jego zapotrzebowaniem na tlen (164).

#### **2.7.6. Płukanie śródoperacyjne ciepłym roztworem 0,9% NaCl**

Irygacja jamy nosa ciepłym roztworem chlorku sodu (NaCl) została po raz pierwszy zaproponowana przez N.L. Guice'a w 1878 roku (publikacja ukazała się w 1884 roku) jako skuteczna metoda leczenia ciężkiego, zagrażającego życiu krwawienia z nosa (165). Stangerup (166) w 1996 roku wykazał jej skuteczność przy opanowywaniu krwawienia z tylnej części jamy nosa. Dla przejrzystości, w dalszej części tekstu używany będzie zwrot „irygacja ciepłym roztworem NaCl”. Od tamtej pory wyniki doświadczeń są niejednoznaczne. Badanie Stangerupa i Thomsena (167) w 1996 roku, wykazało, że kontakt błony śluzowej nosa królika z 0,9% roztworem NaCl o temperaturze od 40°C do 60°C powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i obrzęk błony śluzowej, co prowadzi do zwężenia światła jamy nosa. Temperatury roztworu NaCl poniżej 46°C nie wywoływały istotnych zmian, natomiast przy temperaturze 48°C i wyższej dochodziło do skutecznej hemostazy. Poważniejsze uszkodzenia, takie jak martwica nabłonka, zaobserwowano jedynie przy temperaturach irygacji przekraczających 52°C (167).

Irygacja 50°C 0,9% roztworu NaCl wywołuje obrzęk błony śluzowej jamy nosa, który zwęża światło jamy nosa z wewnętrznym i zewnętrznym uciskiem na krwawiące naczynia, obniża ciśnienie wewnątrznaczyniowe i sprzyja zatrzymaniu krwi. Dodatkowo płukanie ciepłym 0,9% roztworem NaCl pozwala oczyścić jamę nosową ze skrzepów krwi i zapewnia lepszą widoczność dzięki utrzymaniu czystości soczewek endoskopowych podczas zabiegów. Ta prosta i nieinwazyjna metoda okazała się skuteczna w redukcji śródoperacyjnego krwawienia, zwłaszcza podczas operacji zatok przynosowych i zabiegów wewnątrzczaszkowych. Co więcej, irygacja ciepłym 0,9% roztworem NaCl, szczególnie w temperaturze 40–42°C, jest mniej bolesna i mniej inwazyjna niż tradycyjne tamponowanie nosa, dzięki czemu stanowi skuteczną alternatywę w leczeniu krwawień z nosa i ograniczaniu utraty krwi w trakcie operacji (168).

## Rozdział 3.

### Założenie i cele pracy

Zmniejszenie krwawienia śródoperacyjnego zwiększa bezpieczeństwo oraz ogranicza ryzyko powikłań podczas endoskopowej operacji zatok przynosowych. Lepsza przejrzystość pola operacyjnego sprzyja większej precyzji zabiegu, zmniejszając jednocześnie ryzyko uszkodzenia struktur sąsiadujących z zatokami przynosowymi, takich jak oczodół, nerw wzrokowy czy tętnica szyjna wewnętrzna. Przekłada się to na lepsze wyniki pooperacyjne oraz poprawę samopoczucia pacjenta a dodatkowo skraca czas hospitalizacji (169).

Wykazano również, że irygacja ciepłym roztworem 0,9% NaCl może być korzystniejszą alternatywą dla konwencjonalnego tamponowania nosa materiałami nierozpuszczalnymi takimi jak polioctan winylu, co wynika z minimalizacji dyskomfortu podczas usuwania opatrunków (170). Brak wytycznych co do sposobu zmniejszania krwawienia śródoperacyjnego skłonił był przyczyną podjęcia pytania badawczego.

Celem głównym pracy jest:

- 1) Porównanie czy irygacja zatok przynosowych 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C zmniejsza krwawienie śródoperacyjne i poprawia przejrzystość pola podczas endoskopowej operacji zatok.

Celami dodatkowymi są:

- 2) Porównanie czy temperatura płynu irygacyjnego ma wpływ na czas operacji pomiędzy trzema grupami: z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C, z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C oraz bez irygacji.
- 3) Porównanie czy nasilenie zmian zapalnych (ocenianych przedoperacyjnie skalą Lund-Mackay) wpływa na całkowitą śródoperacyjną utratę pomiędzy trzema grupami: z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C, z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C oraz bez irygacji.
- 4) Porównanie czy istnieje związek pomiędzy obecnością polipów nosa a śródoperacyjną utratą krwi całkowitej utraty krwi pomiędzy trzema grupami: z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C, z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C oraz bez irygacji.
- 5) Porównanie czy przejrzystość pola operacyjnego (ocenianego w skali Boezaarta) zmienia się w zależności od temperatury płynu irygacyjnego pomiędzy trzema grupami: z irygacją

0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C, z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C oraz bez irygacji.

- 6) Porównanie czy zastosowanie farmakologicznej profilaktyki zakrzepowo-zatorowej wpływa na całkowitą utraty krwi pomiędzy trzema grupami: z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C, z irygacją 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C oraz bez irygacji.
- 7) Porównanie czy temperatura (50°C i 22°C) śródoperacyjnie zastosowanego roztworu płuczącego wpływa na samopoczucie pacjenta po zabiegu (oceniane w kwestionariuszu SNOT-22).

## **Rozdział 4.**

### **Material i Metody**

Badanie zaplanowano jako prospektywne, randomizowane i zaślepieniego względem chorego. Udział w projekcie zaproponowano wszystkim pacjentom spełniającym kryteria włączenia, zakwalifikowanym do endoskopowej operacji zatok w okresie od marca do grudnia 2023 roku w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej. Do badania zostali ci, którzy wyrazili świadomą zgodę, zarówno na zabieg operacyjny, jak i na udział w badaniu (spełniwszy kryteria zgody uświadomionej, tzn. wszyscy chorzy mieli wystarczającą ilość czasu, żeby zapoznać się z formularzem zgody, stworzono chorym możliwość swobodnego zadawania pytań). Projekt badania, przed jego przeprowadzeniem, został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Wojskowej Izby Lekarskiej uchwałą nr 232/22 z dnia 24.06.2022 r.

#### **4.1. Kryteria włączenia**

1. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych rozpoznane w oparciu o kategorie EPOS 2020;
2. potwierdzona nieskuteczność leczenia zachowawczego rozumiana jako utrzymywanie się objawów PZZP powyżej 12 tygodni pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego;
3. wiek powyżej 18 lat, kompetencje do wyrażenia świadomej zgody;
4. świadoma zgoda na udział w badaniu;
5. obecność zmian zapalnych w tomografii komputerowej zatok;

#### **4.2. Kryteria wyłączenia**

1. brak zgody chorego;
2. zmiany ograniczone do jednej zatoki;
3. stany chorobowe przebiegające z dyskinezą rzęsek (mukowiscydoza etc.)
4. podejrzenie zakażenia grzybiczego, tzw. „kuli grzybiczej”;
5. niska zgodność z zaleceniami lekarskimi i nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich
6. podejrzenie chorób rozrostowych;
7. podejrzenie lub rozpoznanie chorób autoimmunologicznych ze szczególnym uwzględnieniem ziarniniakowości z zapaleniem naczyń;
8. potwierdzone lub kliniczne podejrzenie niedoborów odporności;

9. rozpoznane zaburzenie krzepnięcia stwierdzone przedoperacyjnie lub wyniki w przedoperacyjnych badaniach hemostazy wykraczające poza wartości referencyjne laboratorium;
10. przyjmowanie systemowo glikokortykosteroidów przedoperacyjnie;

### **4.3. Planowane procedury**

Zaplanowano randomizację do trzech grup – grupa C (irygacja 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C), grupa Z (irygacja 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C) i grupa K (kontrolna, bez irygacji) z wykorzystaniem prostej losowej randomizacji za pomocą rzutu monetą. Pierwszy rzut decydował o wykonaniu irygacji zatok lub braku irygacji. W przypadku wylosowania irygacji, ponownie za pomocą rzutu monetą decydowano o przydziale do grupy irygowanej 50°C lub 22°C 0,9% NaCl. Każdy pacjent przed operacją wypełniał kwestionariusz SNOT-22 (108) [załącznik 1] służący do oceny jakości życia u osób z PZZP (przed jak i po operacji na wizycie kontrolnej trzy tygodnie po operacji). TK zatok przynosowych było oceniane w skali Lund-Mackay przedoperacyjnie [załącznik 2]. Decyzja o włączeniu profilaktyki przeciwzakrzepowej wynikała z oceny wg skali Capriniego (171). uzyskania co najmniej 2 punktów skali Capriniego, najczęściej były to zmienne: mały zabieg operacyjny, BMI >25 kg/m<sup>2</sup> i żyłki kończyn dolnych.

### **4.4. Endoskopowa operacja zatok**

W naszym ośrodku operacje wykonywano techniką Messerklingera zgodnie z opisem Kennedy'ego (115,116). W każdym przypadku starano się zachować błonę śluzową oraz struktury anatomiczne. Zakres operacji oraz operowane zatoki dostosowywano indywidualnie w zależności od nasilenia zmian zapalnych w TK zatok u każdego pacjenta. Wszystkie zabiegi były wykonywane przez tego samego chirurga w tej samej klinice, przy użyciu podobnych technik anestezyjologicznych i operacyjnych w znieczuleniu ogólnym. Wszystkie operacje miały miejsce w tej samej sali operacyjnej ze zbliżonymi warunkami klimatycznymi z jednakową temperaturą powietrza. Każdemu pacjentowi włączonemu do badania przydzielono unikalny numer identyfikacyjny, który w razie potrzeby łączono z numerem dokumentacji medycznej w celach informacyjnych. Podczas operacji rejestrowano dane dotyczące częstości występowania powikłań związanych zarówno z zabiegiem chirurgicznym

jak i ze znieczuleniem. Odnotowywano również charakter operacji, określając, czy była to procedura pierwotna, czy rewizyjna.

Zakres operacji określano indywidualnie, pełny zabieg obejmował środkową antrostomię, całkowitą etmoidektomię (zarówno przednią, jak i tylną), procedurę Draf I-IIa oraz obustronną sfenoidektomię. Przed operacją nie stosowano środków miejscowo obkurczających, takich jak spraye z lidokainą i ksylometazoliną czy sączków z tymi środkami umieszczanych w okolicy przewodu nosowego środkowego. Posługiwano się optyką nosowo-zatokową Hopkinsa śr. 2,7 mm, dł. 18 cm z kątem patrzenia 0°, 30°, 45° lub 70° stopni marki Karl Storz. Operacje przeprowadzano z użyciem mikrodebridera tzw. shavera (Karl Storz Unidrive S III ENT z ostrzem prostym oraz zakrzywionym do 40°) oraz z pomocą wiertarki (Medtronic Integrated Power Console IPC™ Model 1898001). Zestaw narzędzi operacyjnych obejmował wzierniki nosowe Hartmanna, nóż sierpowaty, elewator dwustronny Freer oraz Cottle, łyżeczki zatokowe podłużne, tnące typu Kuhn-Bolger, kleszcze zatokowe typu Heuwieser, typu Blakesley zagięte i proste i wsteczne, punch kostny Kerrison tnący do góry 90° oraz sondy zatokowe, przedstawione na rycinie 2.



Rycina 2. Podstawowe narzędzia używane podczas endoskopowej operacji zatok.

Znieczulenie ogólne wykonywano zgodnie z jednakowym standardowym protokołem u wszystkich pacjentów. Do indukcji znieczulenia stosowano propofol a analgezę zapewniono przy użyciu fentanylu lub remifentanylu. Znieczulenie podtrzymywano z zastosowaniem halogenowego anestetyku (sewofluran lub desfluran). Blokadę nerwowo-mięśniową uzyskiwano przy użyciu bromku rokuronium, a do jej odwracania stosowano atropinę z neostygminą lub sugammadeks. Dawki leków dostosowywano do zapotrzebowania pacjentów.

#### **4.5. Irygacja pola operacyjnego wraz z oceną przejrzystości pola operacyjnego podczas endoskopowej operacji zatok**

Procedura badawcza opierała się na poddaniu irygacji jam nosa 0,9% roztworem NaCl odpowiednio o temperaturze 22°C lub 50°C przynajmniej 3 razy od rozpoczęcia do zakończenia zabiegu, irygację wykonywano co 10 minut. Roztwór 0,9% NaCl o temperaturze 50°C był dostarczany bezpośrednio z ciepłarki laboratoryjnej znajdującej się w przedsionku sali operacyjnej (Heratherm Advanced Protocol Security Thermo Scientific, ryc. 3), ustawionej na stałą temperaturę 50°C. Roztwór 0,9% NaCl o temperaturze 22°C był przechowywany i pobierany bezpośrednio w magazynie bloku operacyjnego, ze stałą, monitorowaną temperaturą pokojową.



Rycina 3. Ciepłarka laboratoryjna Heratherm Advanced Protocol Security Thermo Scientific, Thermo Fisher Scientific, USA.

Irygacja polegała na umieszczeniu metalowej kaniuli połączonej ze strzykawką zawierającą 0,9% roztworu NaCl w okolicy przewodu nosowego środkowego i podaniu jej zawartości w ciągu 5 sekund. Każda irygacja wiązała się z oceną wizualizacji pola operacyjnego w 6-stopniowej skali Boezaarta i van der Merwego (172) [załącznik 3] (dalej nazywaną skalą Boezaarta). Wynik w oparciu o wyżej wymienioną skalę był ustalany po odessaniu przez ssak próżniowy płynu irygacyjnego z domieszką krwi z nosogardła z następczą oceną pola operacyjnego przez operatora. Przejrzystość pola operacyjnego w skali Boezaarta w grupie kontrolnej wykonywano w 10-minutowych interwałach podczas czasu trwania operacji. Po zakończeniu zabiegu oceniono objętość całkowitej utraty krwi u badanych grup wraz z oceną średniej utraty krwi w mililitrach na minutę czasu trwania operacji wraz z objętością wykorzystanego 0,9% roztworu NaCl. Całkowitą objętość utraconej krwi obliczano jako różnicę objętości płynu znajdującego się w ssaku próżniowym i 0,9% roztworu NaCl użytego do irygacji. W przypadku braku irygacji, objętość krwi w ssaku próżniowym była równoważna z całkowitą objętością utraconej krwi. Po każdorazowej irygacji wykonywano dokładne odsysanie zalegających płynów, co zapobiegało aspiracji krwi do gardła dolnego, tym samym nie umieszczano tamponady w gardle, aby uniknąć błędów w oszacowaniu objętości utraconej krwi.

Wszyscy pacjenci otrzymywali pooperacyjnie aerosole z 0,9% roztworem NaCl. Stosowanie donosowych sterydów nie było zalecane do czasu pierwszej wizyty kontrolnej. Około trzy tygodnie po operacji pacjenci byli poddawani ocenie, podczas której przeprowadzano endoskopową kontrolę z oczyszczaniem jam nosowych oraz dokonywano ponownie oceny kwestionariusza SNOT-22 [załącznik 1].

#### **4.6. Metody badań statystycznych**

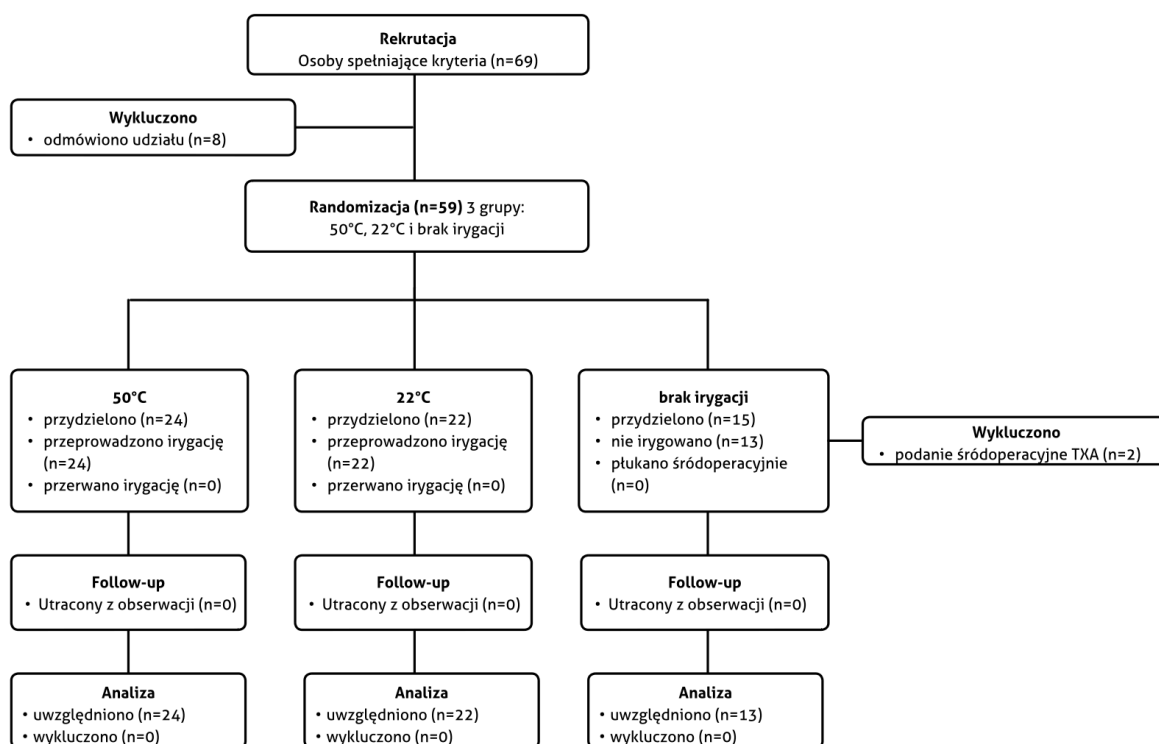
Uzyskane dane wprowadzono do programu Microsoft Excel. Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu STATISTICA 13.3, Tibco Software. Założenie o normalności rozkładu weryfikowano testem Kołmogorowa–Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Celem zbadania stawianych w pracy hipotez posłużono się analizą wariancji ANOVA i testem *t*-Studenta. Wartości  $p < 0,05$  przyjęto za znamienne statystycznie.

## Rozdział 5.

### Wyniki

#### 5.1. Charakterystyka opisowa danych z wywiadu przedoperacyjnego i charakterystyka badanych grup

Badanie zostało przeprowadzone w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej w Warszawie od marca do grudnia 2023 roku. Spośród sześćdziesięciu dziewięciu pacjentów z PZZP zakwalifikowanych do operacji przez autora niniejszej pracy, którzy spełniali kryteria włączenia do badania, wykluczono ośmiu z powodu braku uzyskania zgody i dwóch z grupy bez irygacji u których z powodu nasilonego krwawienia podano śródoperacyjnie kwas traneksamowy, co przedstawiono na ryc. 4.

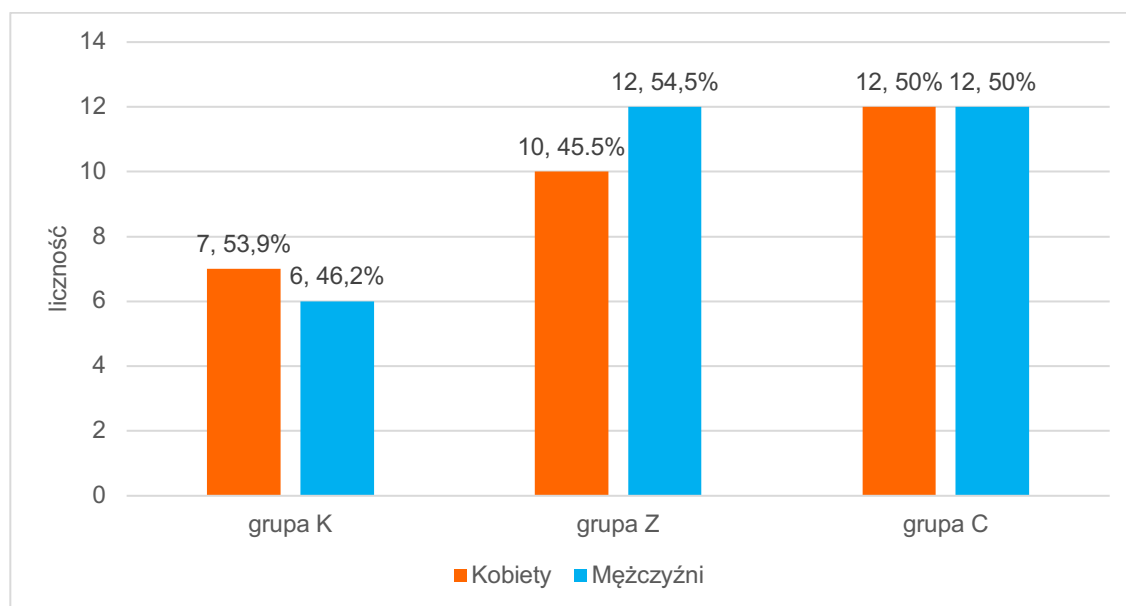


Rycina 4. Schemat przepływu uczestników w ramach badania.

W badaniu wzięło udział 59 osób, z czego kobiety stanowiły  $N = 29$  (49,15%), a mężczyźni  $N = 30$  (50,85%). Test chi kwadrat wykazał, że rozkład płci nie różni się istotnie statystycznie od rozkładu losowego ( $p = 0,886$ ), test Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa wykazał, że rozkład wieku dla poszczególnych grup nie różni się istotnie statystycznie od rozkładu losowego ( $p = 0,582$ ), co przedstawiono w tabeli 3 i rycinie 5. Średnia wieku wszystkich badanych wynosiła  $45 \pm 12,96$  lat, z medianą 44 lat, z zakresem od 20 do 74 lat.

Tabela 3. Dane demograficzne.

| Cecha (zmienna)             | Grupa C       | Grupa Z       | Grupa K       | Wynik<br><i>p</i> |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
|                             | <i>N</i> = 24 | <i>N</i> = 22 | <i>N</i> = 13 |                   |
| <b>Płeć:</b>                |               |               |               |                   |
| Kobiety                     | 12 (50%)      | 10 (45,4%)    | 7 (53,9%)     | 0,886             |
| Mężczyźni                   | 12 (50%)      | 12 (54,6%)    | 6 (46,1%)     |                   |
| <b>Wiek:</b>                |               |               |               |                   |
| Średnia ± SD                | 46,5 ± 14,4   | 44,5 ± 13     | 43,3 ± 10,5   | 0,582             |
| Min - Max                   | 20 – 73       | 22 – 74       | 27 – 64       |                   |
| <b>Grupa wiekowa:</b>       |               |               |               |                   |
| 20-40                       | 7             | 7             | 5             | 0,713             |
| 41-60                       | 11            | 12            | 7             |                   |
| 61-74                       | 6             | 3             | 1             |                   |
| <b>BMI:</b>                 |               |               |               |                   |
| Średnia ± SD                | 26,2 ± 3,7    | 27,2 ± 6,0    | 24,7 ± 3,9    | 0,198             |
| <b>Waga:</b>                |               |               |               |                   |
| Średnia ± SD                | 77,9 ± 14,9   | 82,3 ± 22,6   | 76,7 ± 15,9   | 0,544             |
| SD – odchylenie standardowe |               |               |               |                   |



Rycina 5. Porównanie liczebności kobiet oraz mężczyzn w grupie C, Z i K.

Przeprowadzono wywiad obejmujący dane osobowe i demograficzne (wiek, płeć, masa ciała, wzrost), a także czynniki ryzyka oraz przebieg choroby. Uwzględniono m.in. datę postawienia diagnozy, historię wcześniejszych zabiegów laryngologicznych oraz choroby współistniejące, ze szczególnym naciskiem na astmę, alergię, nietolerancję leków z grupy NLPZ, GERD oraz cukrzycę oraz styl życia.

Tabela 4. Dane kliniczne i demograficzne.

| Cecha (zmienna)                           | Grupa C       | Grupa Z       | Grupa K       | Wynik    |
|---|---------------|---------------|---------------|----------|
|   | <i>N</i> = 24 | <i>N</i> = 22 | <i>N</i> = 13 | <i>p</i> |
| <b>Wykształcenie:</b>                     |               |               |               |          |
| Podstawowe                                | 0 (0,0%)      | 0 (0,0%)      | 0 (0,0%)      | 0,329    |
| Ponadpodstawowe                           | 7 (29,2%)     | 7 (31,8%)     | 2 (15,4%)     |          |
| Wyższe zawodowe                           | 12 (50,0%)    | 7 (31,8%)     | 7 (53,8%)     |          |
| Wyższe                                    | 5 (20,8%)     | 8 (36,4%)     | 4 (30,8%)     |          |
| <b>Operacja rynologiczna w wywiadzie:</b> |               |               |               |          |
| Tak                                       | 2 (8,3%)      | 6 (27,3%)     | 2 (15,4%)     | 0,141    |
| Nie                                       | 22 (91,7%)    | 16 (72,7%)    | 11 (84,6%)    |          |
| <b>Polipy nosa:</b>                       |               |               |               |          |
| Obecne                                    | 13 (54,2%)    | 9 (40,9%)     | 7 (53,8%)     | 0,418    |
| Brak                                      | 11 (45,8%)    | 13 (59,1%)    | 6 (46,2%)     |          |
| <b>Choroby współistniejące:</b>           |               |               |               |          |
| Cukrzyca                                  | 0 (0,0%)      | 2 (9,1%)      | 0 (0,0%)      | 0,197    |
| Choroby tarczycy                          | 1 (4,2%)      | 0 (0,0%)      | 1 (7,7%)      | 0,526    |
| Astma oskrzelowa                          | 2 (8,3%)      | 3 (13,6%)     | 0 (0,0%)      | 0,340    |
| Nadciśnienie tętnicze                     | 3 (12,5%)     | 6 (27,3%)     | 2 (15,4%)     | 0,478    |
| Alergiczny nieżyt nosa                    | 6 (25,0%)     | 2 (9,1%)      | 4 (30,8%)     | 0,093    |
| NERD                                      | 4 (16,7%)     | 3 (13,6%)     | 2 (15,4%)     | 0,884    |
| Refluks żołądkowo-jelitowy                | 1 (4,2%)      | 0 (0,0%)      | 1 (7,7%)      | 0,526    |
| <b>Nikotyzm:</b>                          |               |               |               |          |
| Brak                                      | 11 (45,8%)    | 11 (50,0%)    | 6 (46,2%)     | 0,831    |
| W przeszłości                             | 10 (41,7%)    | 7 (31,8%)     | 6 (46,2%)     |          |
| Tak                                       | 3 (12,5%)     | 4 (18,2%)     | 1 (7,7%)      |          |
| <b>Spożywanie alkoholu:</b>               |               |               |               |          |
| Brak                                      | 12 (50%)      | 8 (36,4%)     | 6 (46,2%)     | 0,572    |
| Okazjonalnie                              | 10 (41,7)     | 9 (40,1%)     | 5 (38,5%)     |          |
| Regularnie                                | 2 (8,3%)      | 5 (23,5%)     | 2 (15,3%)     |          |

Większość badanych 49/59 (83,1%) nie miała wcześniej wykonywanej operacji rynologicznej (septoplastyka i albo FESS). Nieznaczna mniejszość chorych 29/59 (49,15%), chorowało na PZZPzP, więcej tj. 30/59 (50,85%) osób na PZZPbP. U 5/59 (8,5%) rozpoznano astmę oskrzelową oraz u 12/59 (20,3%) alergiczny nieżyt nosa. Czynnych palaczy w badaniu było 8/59 (13,6%), byłych palaczy 23/59 (38,98%) i osób nigdy niespożywających wyrobów nikotynowych 28/59 (47,42%). W kwestii spożywania alkoholu większość badanych 26/59 (44,07%) deklarowało jego niespożywanie, 24/59 (40,7%) okazjonalny użytek 9/59 (15,3%) jego regularną konsumpcję.

Pacjenci nie różnili się pomiędzy grupami uwzględniając wykształcenie, obecność polipów nosa i nikotynizmu, co zostało przedstawione w tabeli 4.

## 5.2. Charakterystyka opisowa grup z uwzględnieniem zmiennych wpływających na krwawienie

Poniżej przedstawiono wartości osobnicze i zmienne mogące wpływać na objętość i natężenie krwawienia podczas operacji (tabela 5) oraz wartości pooperacyjne (tabela 6). Pomiary parametrów ciśnienia i tętna odnotowywane były co 5 minut od czasu rozpoczęcia operacji do jej zakończenia i zostały obliczone jako średnia arytmetyczna z całego czasu operacji. Na podstawie powyższych danych zaobserwowano różnice w średnim skurczowym ciśnieniu tętniczym oraz ilości płytek krwi pomiędzy grupami, a także różnice w objętości utraconej krwi i ocenie przejrzystości pola operacyjnego w skali Boezaarta.

Tabela 5. Zmienne wpływające na hemostazę.

|   | Grupa C<br><i>Średnia ± SD</i> | Grupa Z<br><i>Średnia ± SD</i> | Grupa K<br><i>Średnia ± SD</i> | Wynik<br><i>p</i> |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| HR [uderzenia/min.]   | 65,2 ± 10                      | 68 ± 11                        | 62 ± 8                         | 0,431             |
| MABP [mmHg]   | 75 ± 8                         | 77 ± 10                        | 72 ± 10                        | 0,347             |
| SBP [mmHg]  | 96 ± 10                        | 103 ± 10                       | 92 ± 9                         | <b>0,036</b>      |
| DBP [mmHg]  | 65 ± 8                         | 65 ± 11                        | 66 ± 10                        | 0,924             |
| APTT [s]  | 32 ± 4                         | 30 ± 2                         | 30 ± 2                         | 0,104             |
| PT [s]  | 11 ± 1                         | 11 ± 1                         | 11 ± 1                         | 0,598             |
| INR [s]   | 1 ± 0                          | 1 ± 0                          | 1 ± 0                          | 0,340             |
| INR PT [%]  | 103 ± 7                        | 105 ± 7                        | 105 ± 7                        | 0,533             |
| PLT [tys/μl]  | 287 ± 63                       | 242 ± 67                       | 271 ± 34                       | <b>0,042</b>      |
| Skala Lund-Mackay   | 12 ± 5                         | 11 ± 5                         | 11 ± 5                         | 0,876             |
| Enoksaparyna  | 16/24 (66,67%)                 | 15/22 (68,18%)                 | 9/13 (69,23%)                  | 0,974             |
| HR - tętno; MABP – średnie ciśnienie tętnicze; SBP - skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP - rozkurczowe ciśnienie tętnicze; APTT - czas kaolinowo-kefalinowy w sekundach; PT - czas protrombinowy w sekundach; INR – współczynnik czasu protrombinowego w sekundach; INR PT - wskaźnik protrombinowy Quicka w %; PLT - płytki krwi, tys/μl |                                |                                |                                |                   |

Tabela 6. Dane dotyczące przebiegu operacji i krwawienia śródoperacyjnego.

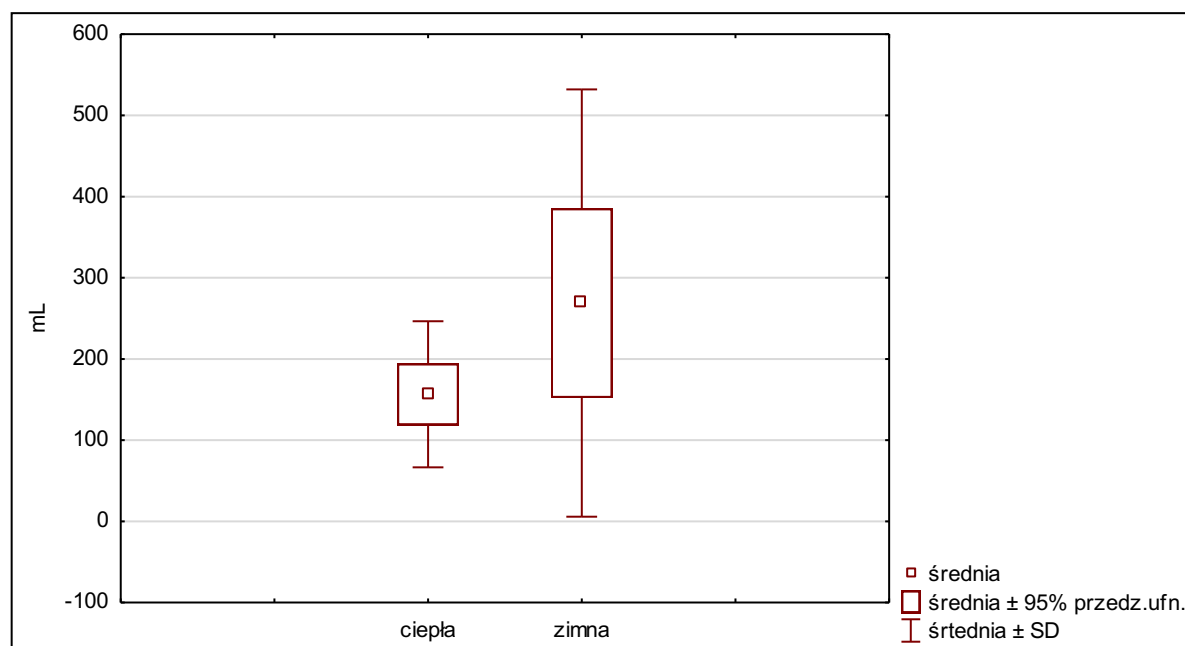
| Parametry operacyjne   | Grupa C             | Grupa Z             | Grupa K             | Wynik<br><i>p</i> |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|
|                        | <i>Średnia ± SD</i> | <i>Średnia ± SD</i> | <i>Średnia ± SD</i> |                   |
| Objętość irygacji [ml] | 156 ± 90            | 269 ± 263           | 0                   | 0,055*            |
| Utrata krwi [ml]       | 133 ± 78            | 243 ± 239           | 207 ± 116           | 0,014             |
| Czas operacji [min]    | 55 ± 21             | 67 ± 32             | 53 ± 20             | 0,162             |
| Utrata krwi [ml/min]   | 2,4 ± 1,5           | 3,9 ± 2,1           | 3,6 ± 2,1           | 0,046             |
| Skala Boezaarta        | 2,2 ± 0,9           | 3,4 ± 1,3           | 2,8 ± 0,8           | 0,021             |

*Dane zaokrąglono do jedności; w przypadku utraty krwi ml/min i skali Boezaarta do jednego miejsca po przecinku*  
*\* porównanie grupy C i Z*

### 5.2.1. Porównanie objętości wykorzystanego 0,9% roztworu NaCl pomiędzy grupami.

W grupie kontrolnej nie prowadzono irygacji. Średnia objętość zużytego 0,9% NaCl dla grupy C wynosiła 156 ml a w grupie Z 269 ml.

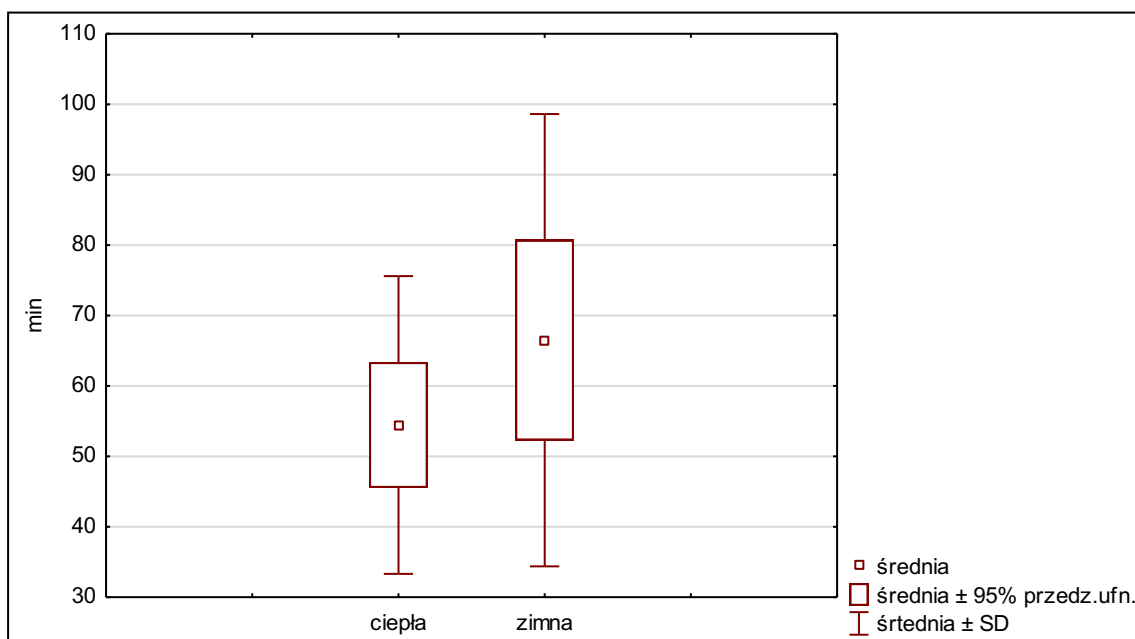
Na rycinie 6 przedstawiono porównanie średniej objętości wykorzystanego 0,9% roztworu NaCl dla grupy C i Z za pomocą testu *t*-Studenta. Grupy nie różniły się między sobą pod względem objętości 0,9% roztworu NaCl służącego do irygacji ( $p = 0,054$ ).



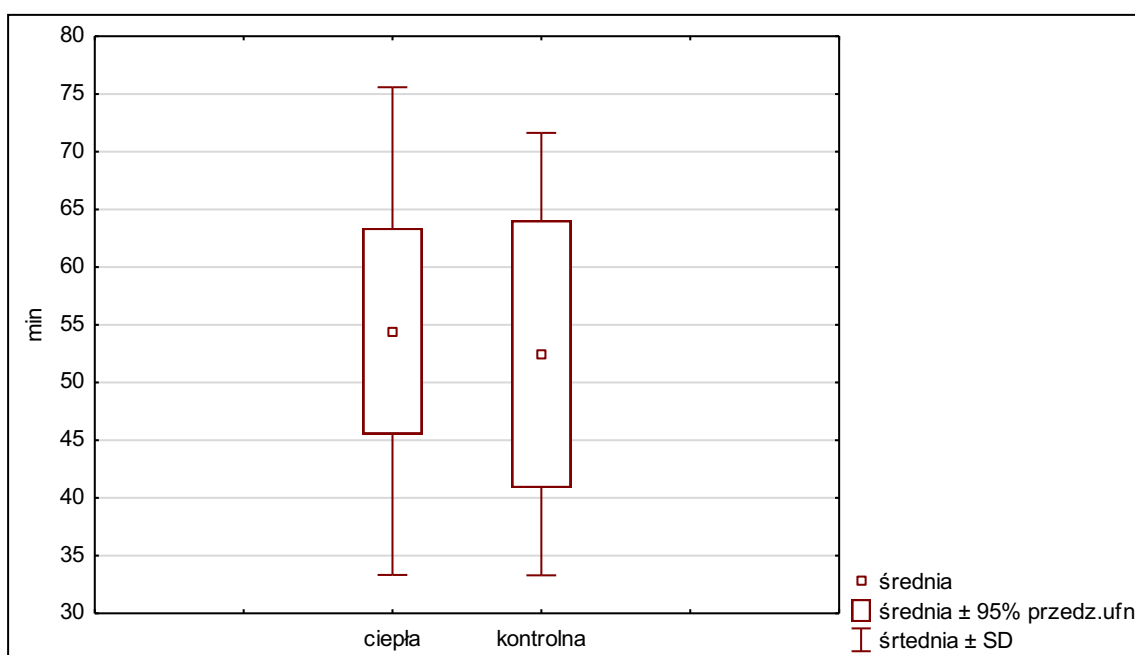
Rycina 6. Porównanie średniej ilości 0,9% roztworu NaCl zużytego do irygacji pomiędzy grupą C i Z ( $t = -0,612$ ,  $p = 0,054$ ).

### 5.2.2. Porównanie czasu trwania operacji pomiędzy grupami.

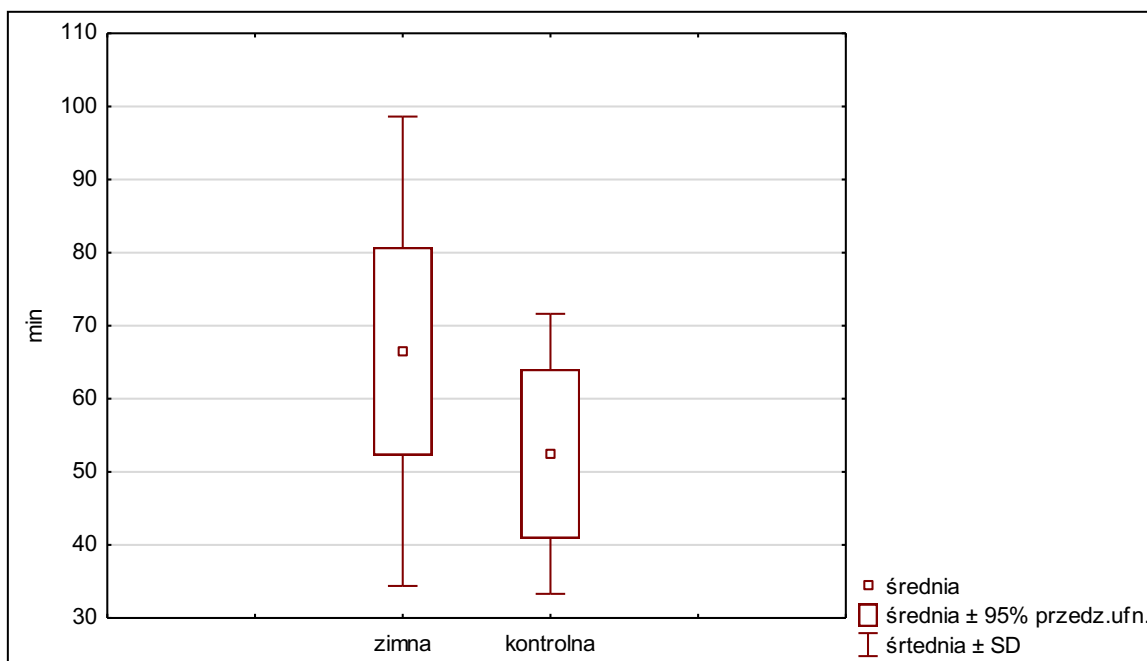
Aby ocenić, czy wielkość krwawienia była uzależniona od czasu operacji, porównano średnie czasy operacji grupy C, Z i K. Nie uzyskano istotnych różnic ( $p = 0,162$ ). Najkrótszy czas operacji wynosił 27 minut, najdłuższy 173 minuty. Podział przedziałów czasowych z uwzględnieniem ilościowym i procentowym, został zaprezentowany w tabeli 7, zaś porównanie pomiędzy grupami na rycinach 7-9.



Rycina 7. Porównanie czasu operacji pomiędzy grupami C i Z w teście  $t$ -Studenta ( $t = -1,51$ ,  $p = 0,137$ ).



Rycina 8. Porównanie czasu operacji pomiędzy grupami C i K w teście  $t$ -Studenta ( $t = 0,283$ ,  $p = 0,779$ ).



Rycina 9. Porównanie czasu operacji pomiędzy grupami Z i K w teście  $t$ -Studenta ( $t = 142$ ,  $p = 0,163$ ).

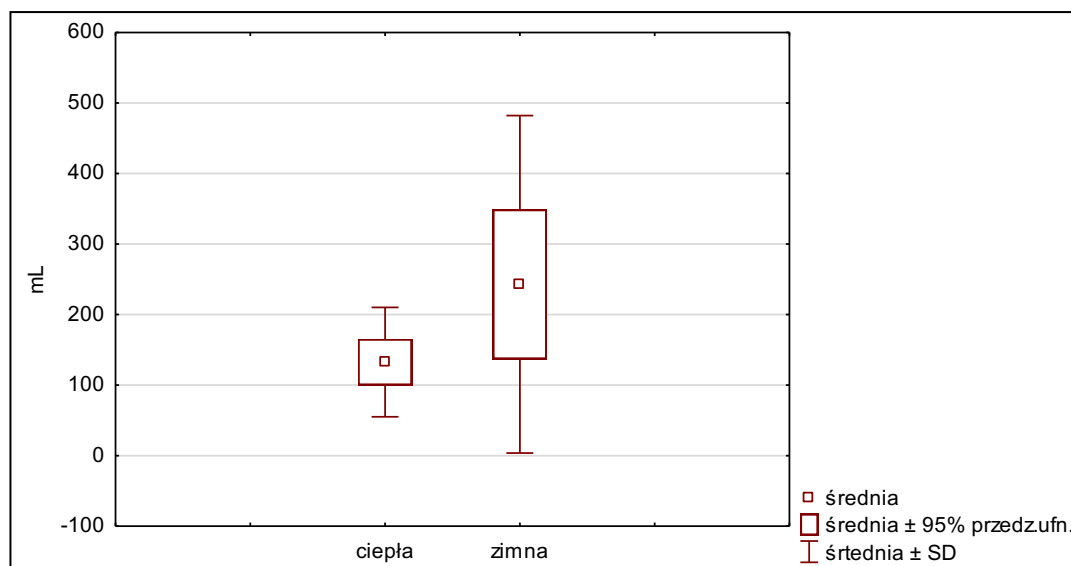
Tabela 7. Porównanie czasu trwania operacji w przedziałach czasowych z analizą ilościową i procentową pomiędzy grupami.

| Czas operacji, minuty | Grupa C    | Grupa Z    | Grupa K   | p     |
|-----------------------|------------|------------|-----------|-------|
| < 60                  | 15 (62,5%) | 10 (45,5%) | 7 (53,8%) | 0,162 |
| 61 - 120              | 9 (37,5%)  | 11 (50,0%) | 6 (46,2%) |       |
| > 121                 | 0 (0,0%)   | 1 (4,5%)   | 0 (0,0%)  |       |

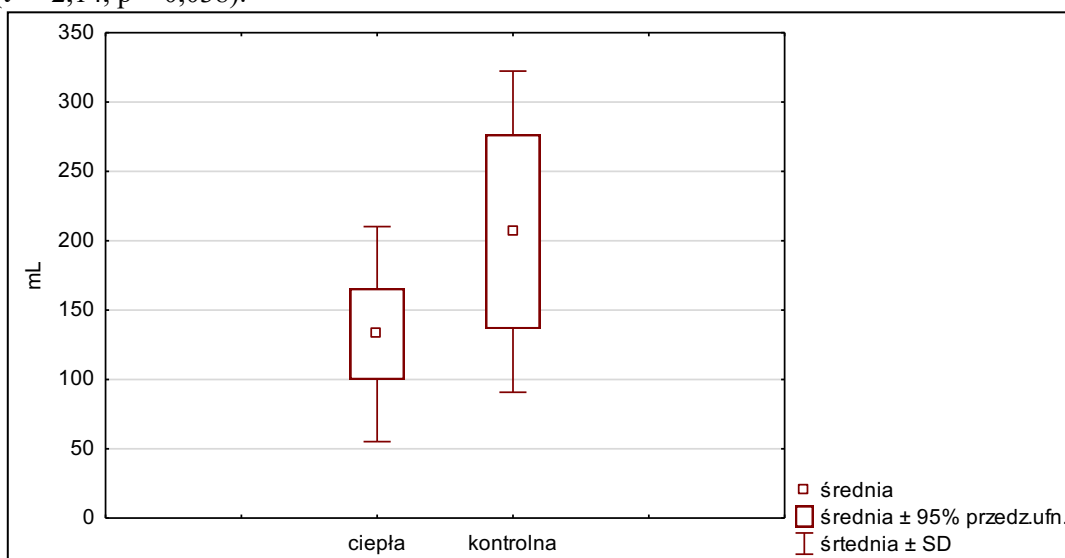
### 5.2.3. Porównanie utraty krwi u pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup.

Poniżej porównano całkowitą objętość utraconej krwi podczas endoskopowej operacji zatok pomiędzy grupami. Do porównania użyto test  $t$ -Studenta (ryc. 10, 11 i 12).

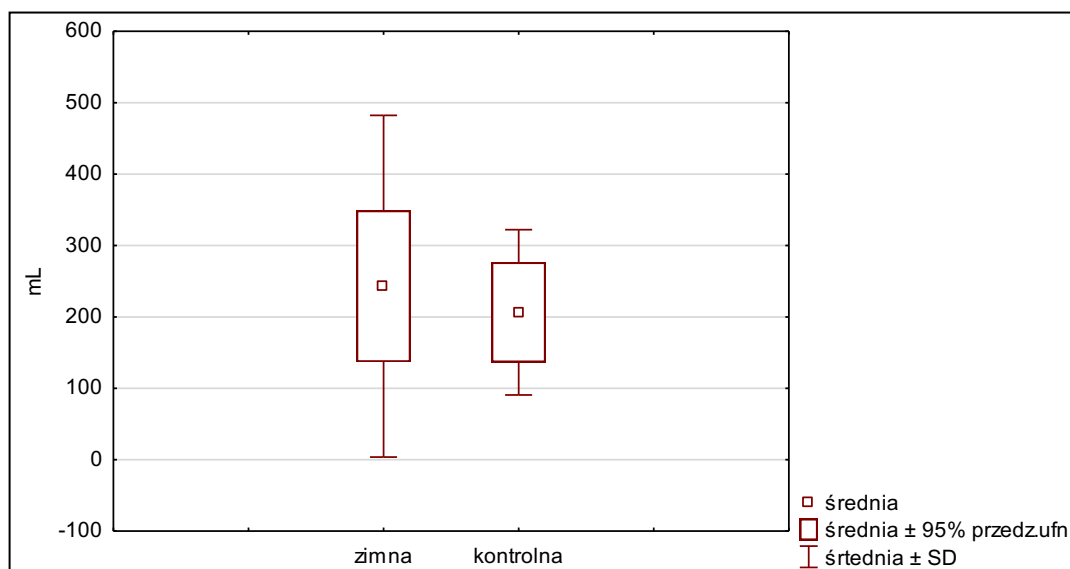
Analiza wykazała redukcję utraty krwi w ml między grupą C a Z ( $p = 0,038$ ) (ryc. 10) i C a K ( $p = 0,026$ ) (ryc. 11). Różnicy w objętości krwawienia śródoperacyjnego nie wykazano pomiędzy grupą Z i K ( $p = 0,612$ ) (ryc. 12).



Rycina 10. Całkowita utrata krwi pomiędzy grupami C i Z w teście t-Studenta ( $t = -2,14$ ,  $p = 0,038$ ).

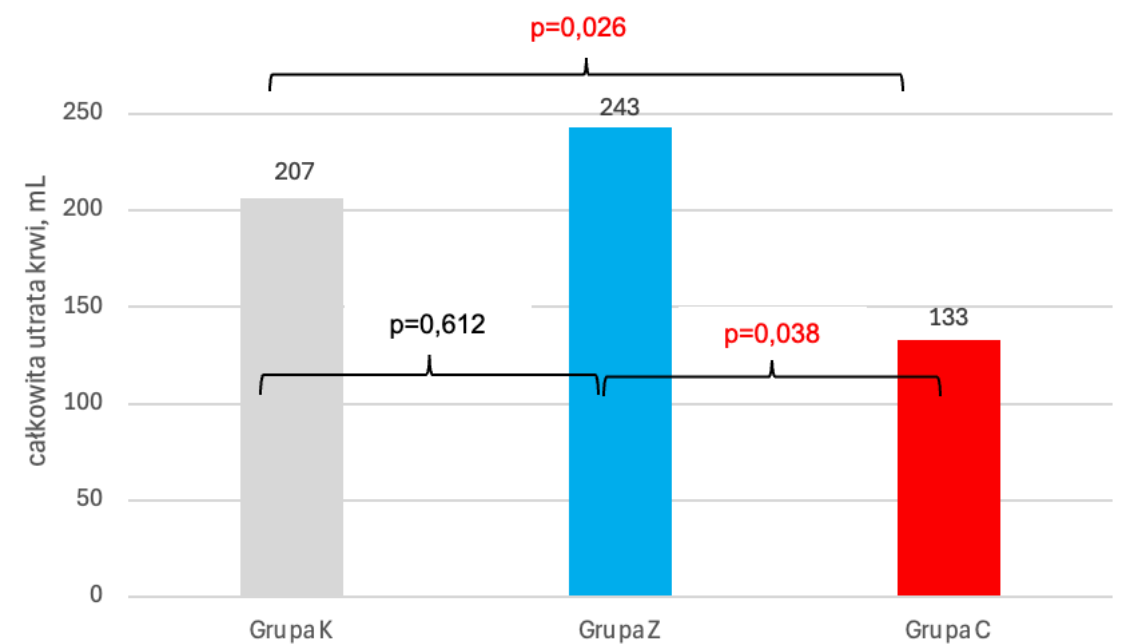


Rycina 11. Całkowita utrata krwi pomiędzy grupami C i K w teście t-Studenta ( $t = -2,32$ ,  $p = 0,026$ ).



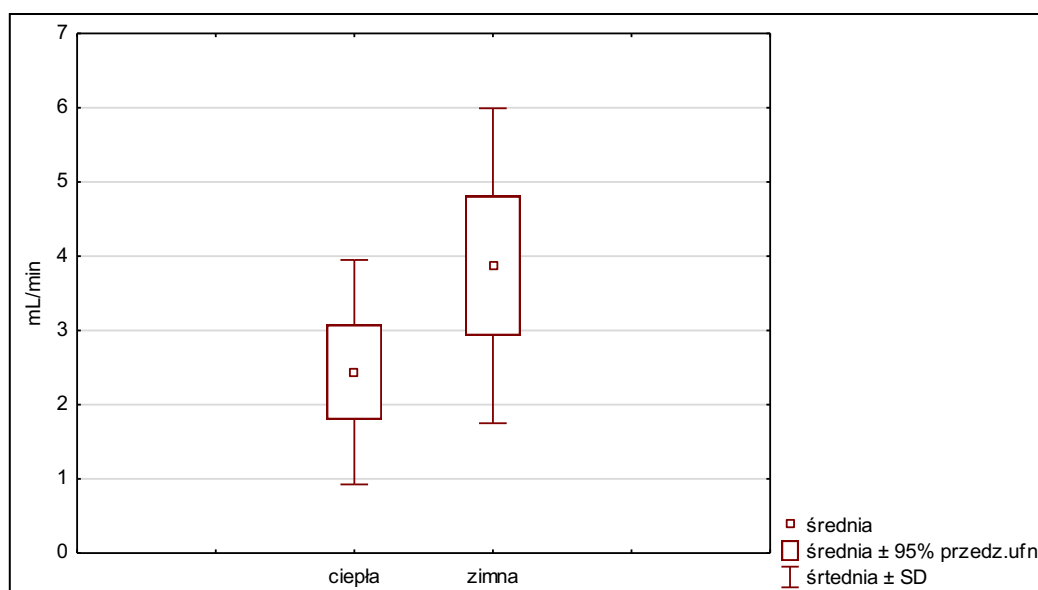
Rycina 12. Całkowita utrata krwi pomiędzy grupami Z i K w teście t-Studenta ( $t = 0,512$ ,  $p = 0,612$ ).

Zestawianie wyników odnośnie do całkowitej utraty krwi przedstawione na rycinie 13.

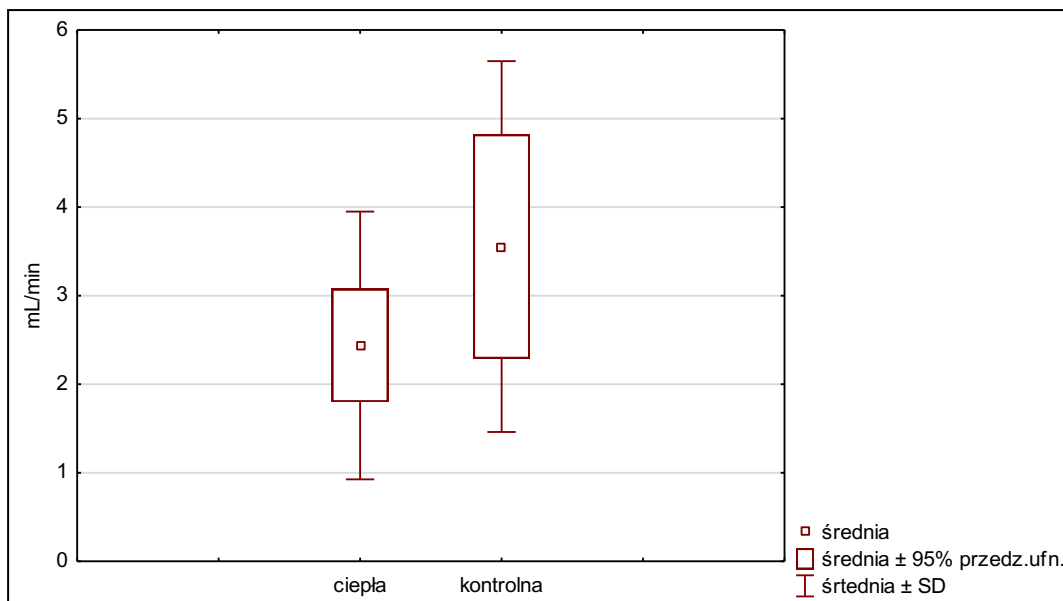


Rycina 13. Porównanie całkowitej utraty krwi pomiędzy grupami.

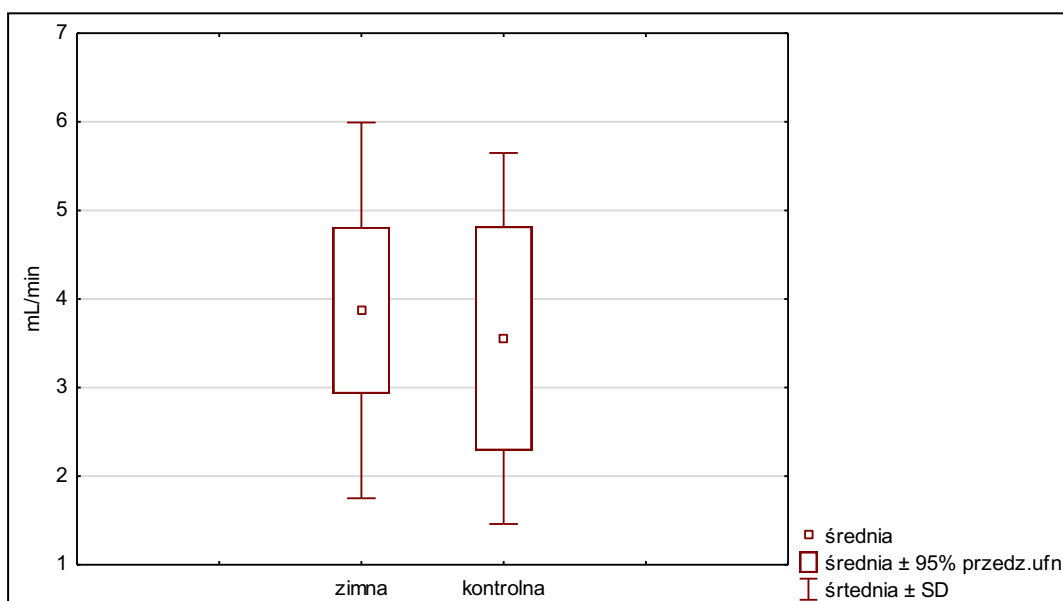
Dodatkowo, w badaniu uwzględniono ilość utraconej krwi w mililitrach na minutę czasu trwania operacji i ponownie przeanalizowano różnice pomiędzy grupami. Wykazano zmniejszenie krwawienie w ml/min w grupie C w porównaniu do grupy Z ( $p = 0,011$ , ryc. 14), nie wykazując różnicy podczas porównania grup C do kontrolnej ( $p = 0,070$ , ryc. 15) i Z do kontrolnej ( $p = 0,671$ , ryc. 16). Dane zbiorcze przedstawiono na ryc. 17.



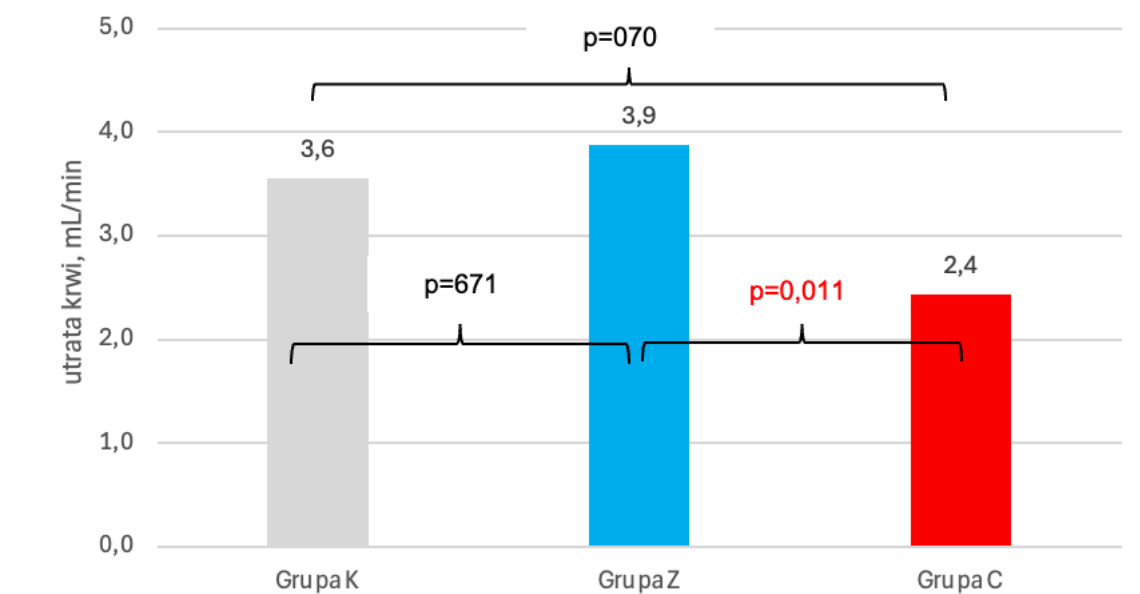
Rycina 14. Utrata krwi w ml/min pomiędzy grupami C i Z w teście t-Studenta ( $t = -2,66$ ,  $p = 0,011$ ).



Rycina 15. Utrata krwi w ml/min pomiędzy grupami C i K w teście t-Studenta ( $t = -1,87$ ,  $p = 0,070$ ).

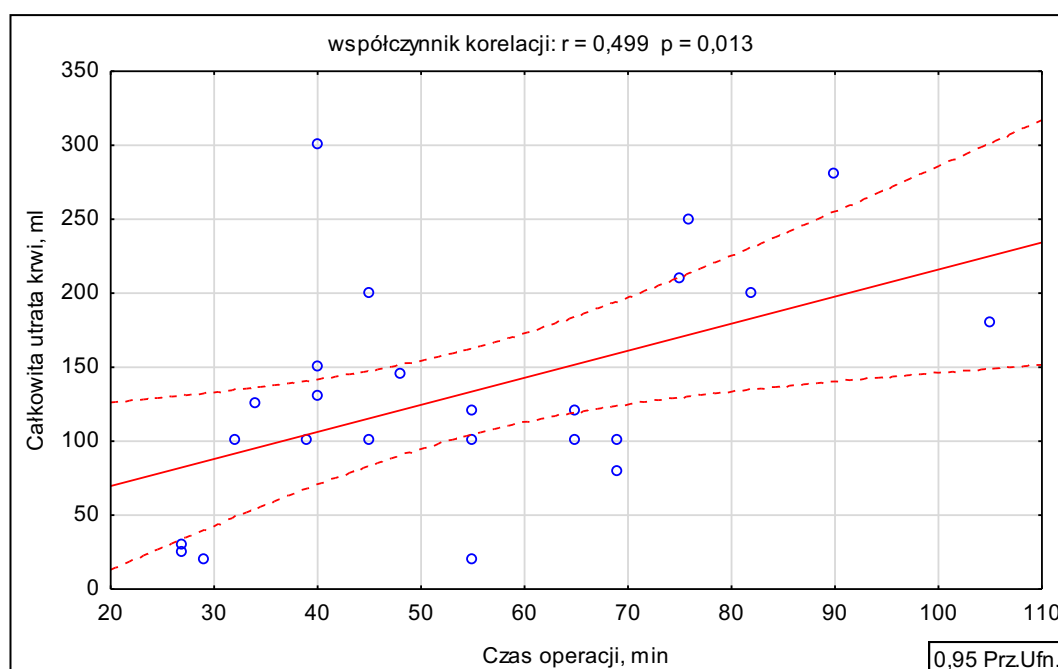


Rycina 16. Utrata krwi w ml/min pomiędzy grupami Z i K w teście t-Studenta ( $t = 0,429$ ,  $p = 0,671$ ).

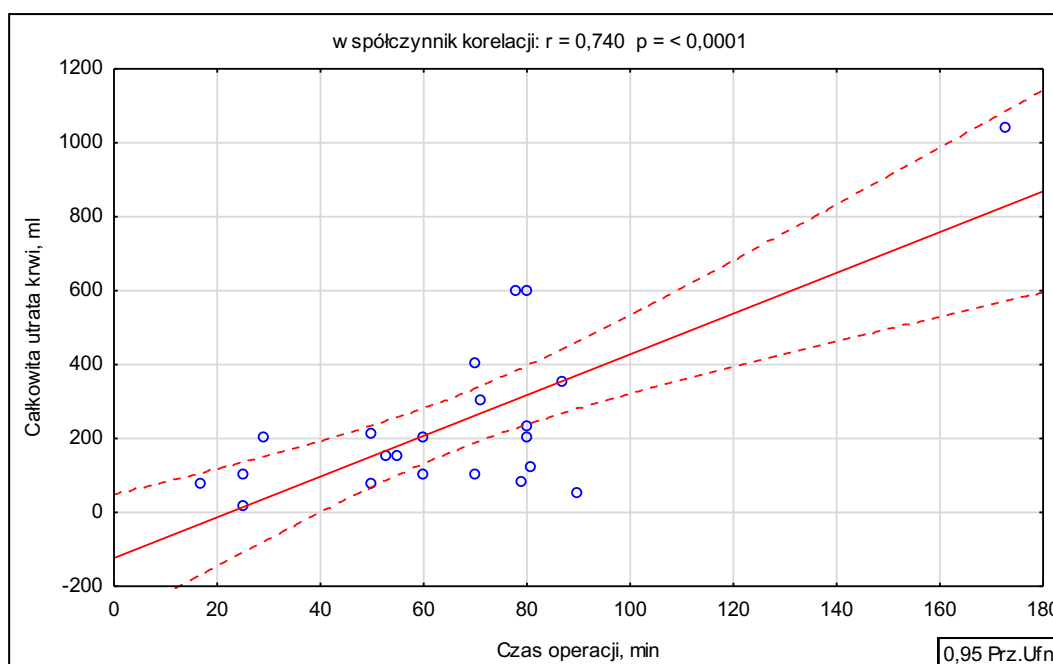


Rycina 17. Porównanie utraty krwi w ml/min pomiędzy grupami.

Sprawdzono również zależność czasu trwania operacji a całkowitą objętością utraconej krwi oraz utratą krwi w ml/min pomiędzy grupami. Wyłącznie w grupie C ( $p = 0,013$ ) i Z ( $p < 0,0001$ ) wykazano korelacje pomiędzy całkowitą objętością utraconej krwi a czasem operacji w minutach, które przedstawiono poniżej na ryc. 18 i 19.



Rycina 18. Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi względem czasu operacji w grupie C.



Rycina 19. Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi względem czasu operacji w grupie Z.

#### 5.2.4. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi z oceną przejrzystości pola pomiędzy grupami.

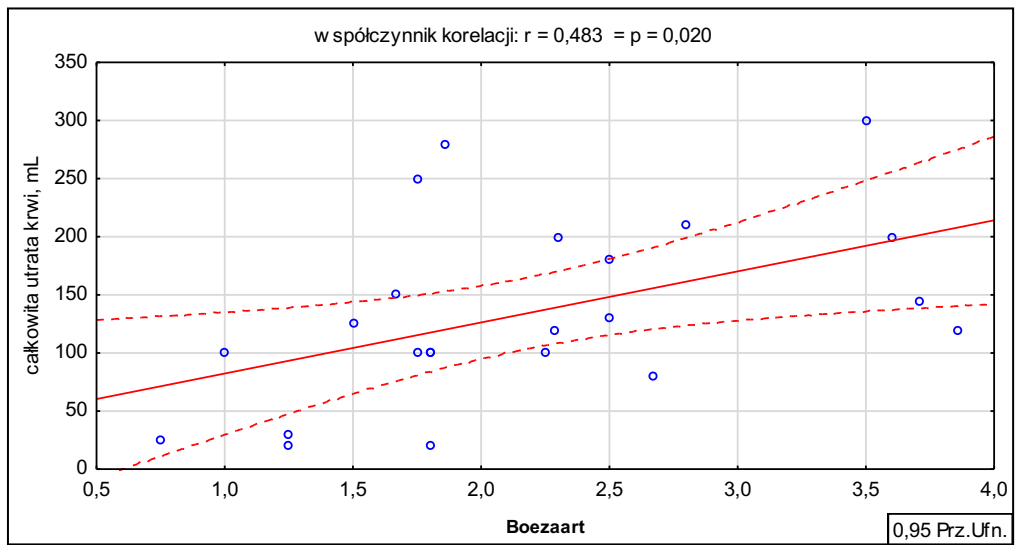
Poniżej w tabeli 8 przedstawiono podział ilościowy pacjentów z uwzględnieniem grup krwawienia wg skali Boezaarta.

Tabela 8. Porównanie widoczności pola operacyjnego w skali Boezaarta.

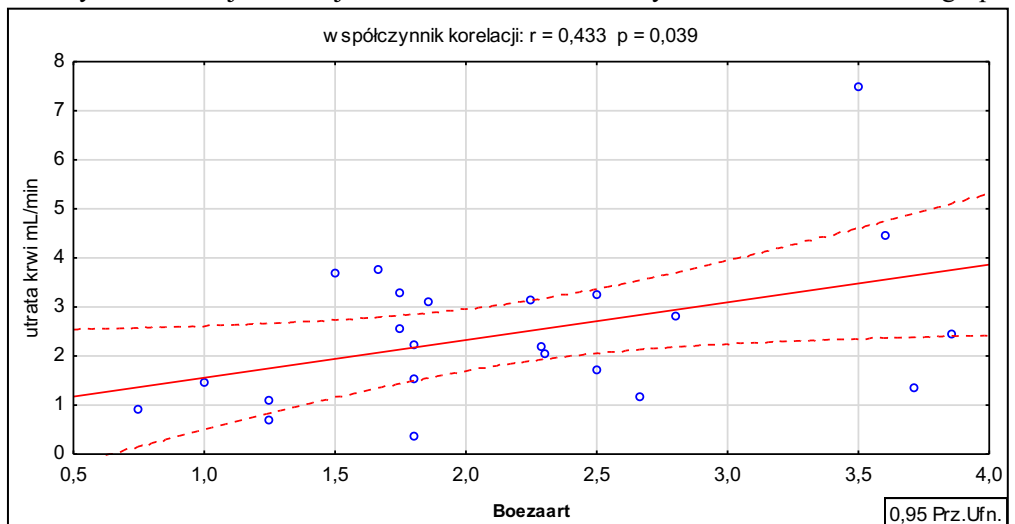
| Pole operacyjne wg Boezaarta | Grupa C    | Grupa Z    | Grupa K    |
|------------------------------|------------|------------|------------|
|                              | n, %       | n          | n          |
| 0                            | 0          | 0          | 0          |
| 1                            | 4 (16,67%) | 0          | 1 (7,69%)  |
| 2                            | 12 (50%)   | 5 (22,72%) | 4 (30,77%) |
| 3                            | 4 (16,67%) | 9 (40,91%) | 4 (30,77%) |
| 4                            | 4 (16,67%) | 8 (36,37%) | 4 (30,77%) |
| 5                            | 0          | 0          | 0          |

Oceniono korelację pomiędzy całkowitą objętością utraconej krwi w ml i utratą krwi w ml/min ze stopniem krwawienia w polu operacyjnym wg 6-stopniowej skali Boezaarta. Dla grupy C (ryc. 20 i 21) wykazano dodatnie statystycznie znamienne korelacje w odniesieniu do całkowitej utraty krwi ( $p = 0,020$ ) i utraty krwi w ml/min ( $p = 0,039$ ). Podobnie dla grupy Z (ryc. 22 i 23) wykazano dodatnie znamienne korelacje w odniesieniu do całkowitej utraty krwi

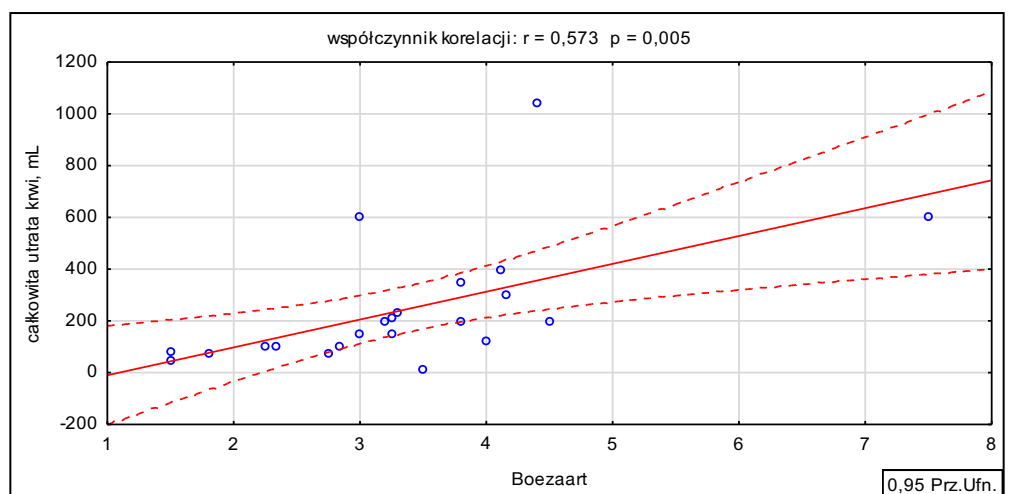
( $p = 0,005$ ) i utraty krwi w ml/min ( $p = 0,031$ ). Dla grupy kontrolnej, uzyskano korelacje dodatnie statystycznie nie znamienne (ryc. 24 i 25).



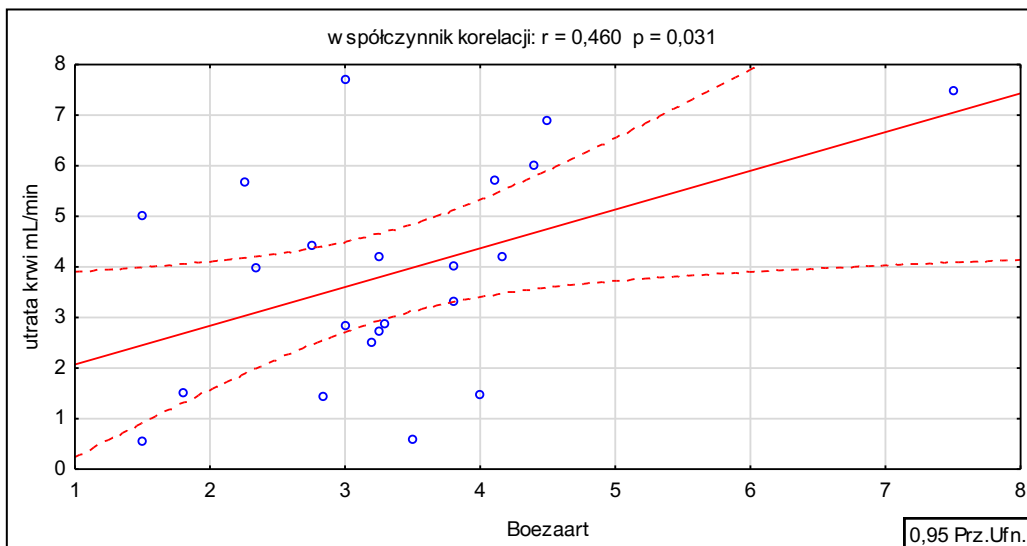
Rycina 20. Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a wynik w skali Boezaarta w grupie C.



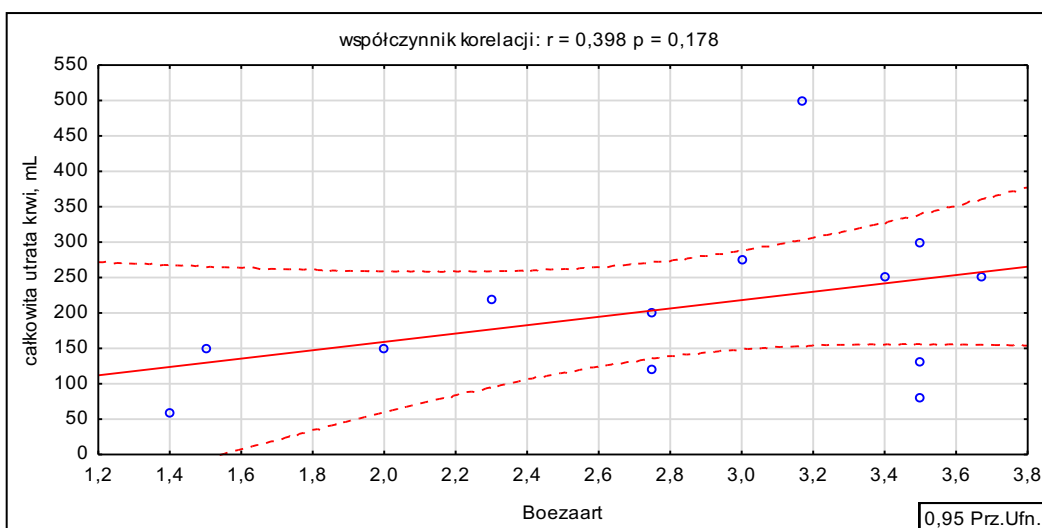
Rycina 21. Wykres korelacji liniowej - utrata krwi mL/min a wynik w skali Boezaarta w grupie C.



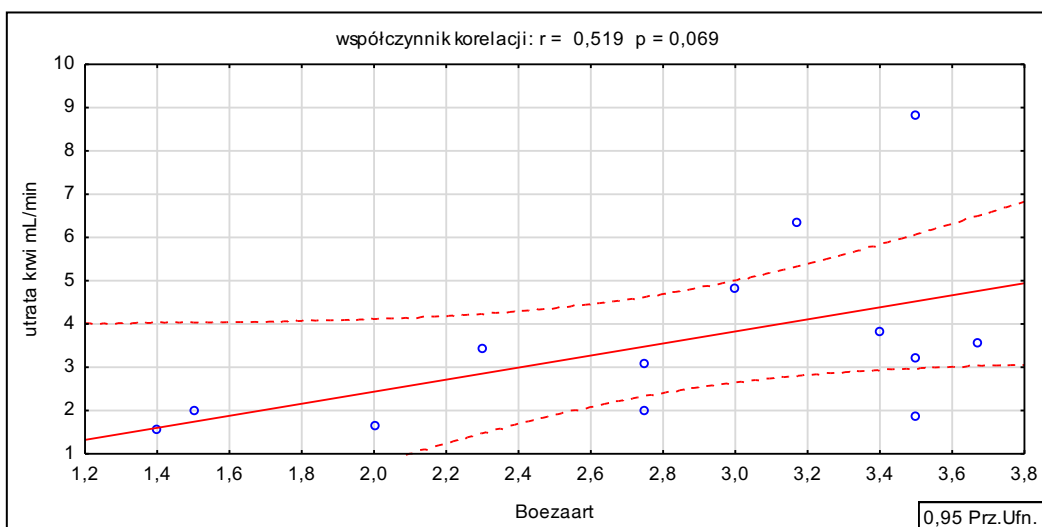
Rycina 22. Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a wynik w skali Boezaarta w grupie Z.



Rycina 23. Wykres korelacji liniowej - utrata krwi mL/min a wynik w skali Boezaarta w grupie Z.

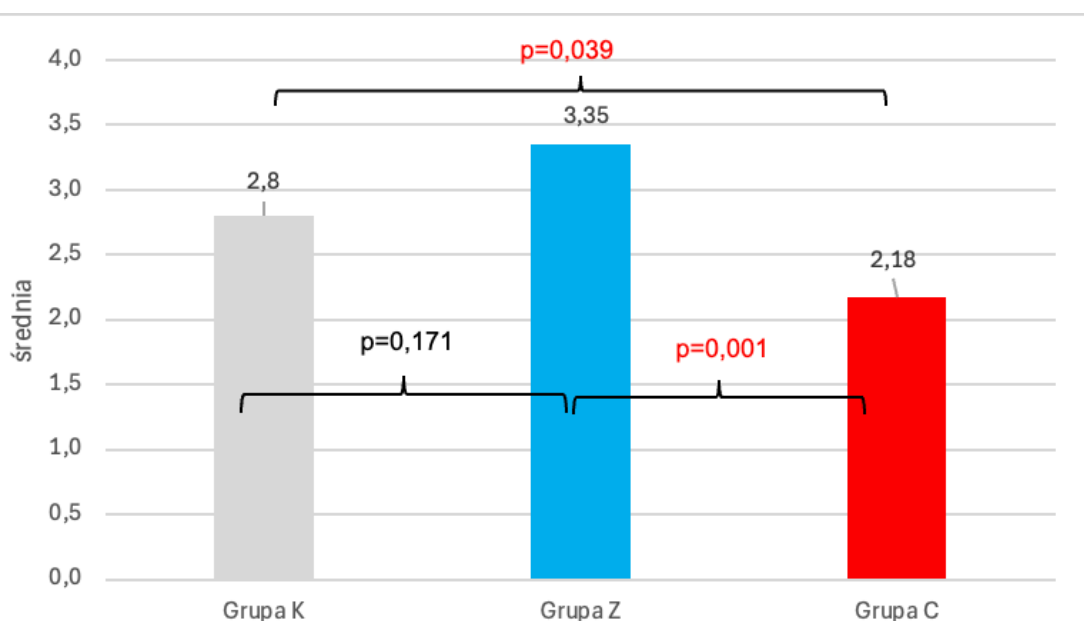


Rycina 24. Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a wynik w skali Boezaarta w grupie K.



Rycina 25. Wykres korelacji liniowej - utrata krwi mL/min a skala Boezaarta w grupie K.

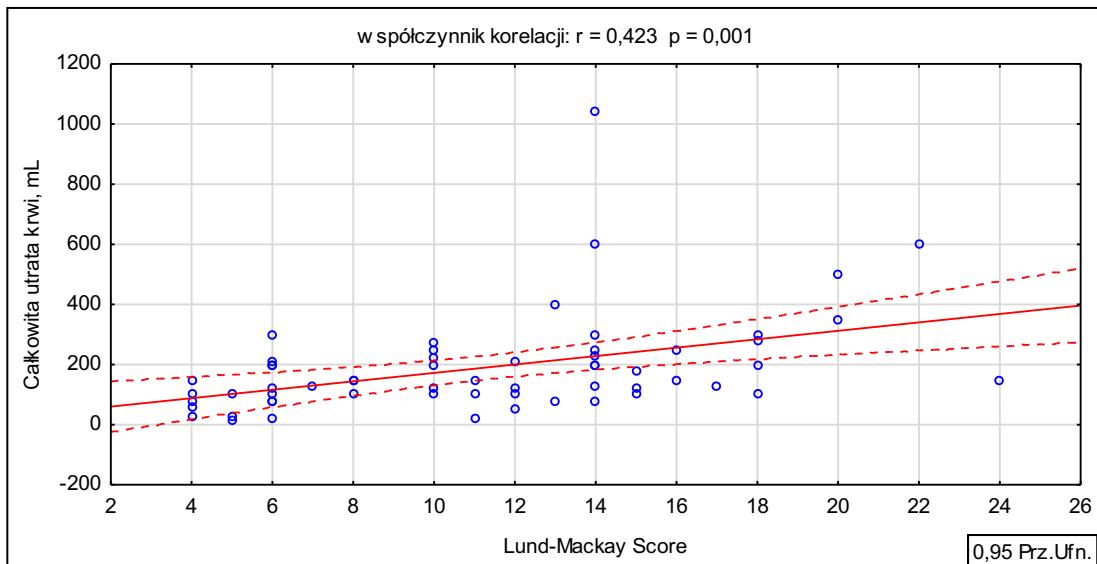
Dodatkowo (ryc. 26), przejrzystość pola operacyjnego była istotnie statystycznie lepsza podczas irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C w porównaniu zarówno do temperatury 22°C 0,9% roztworu NaCl ( $p = 0,001$ ) jak i do braku płukania ( $p = 0,039$ ). Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic między irygacją 22°C 0,9% NaCl a brakiem irygacji ( $p = 0,171$ ).



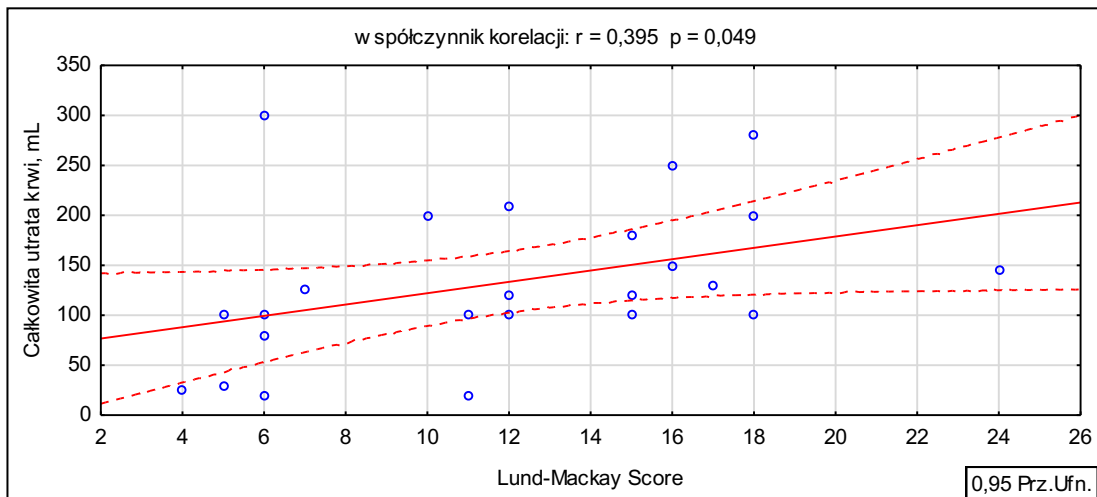
Rycina 26. Porównanie średnich wartości w skali Boezaarta pomiędzy grupami C, Z i K.

#### 5.2.5. Porównanie całkowitej objętości utraconej krwi z wynikiem w skali Lund-Mackay pomiędzy grupami.

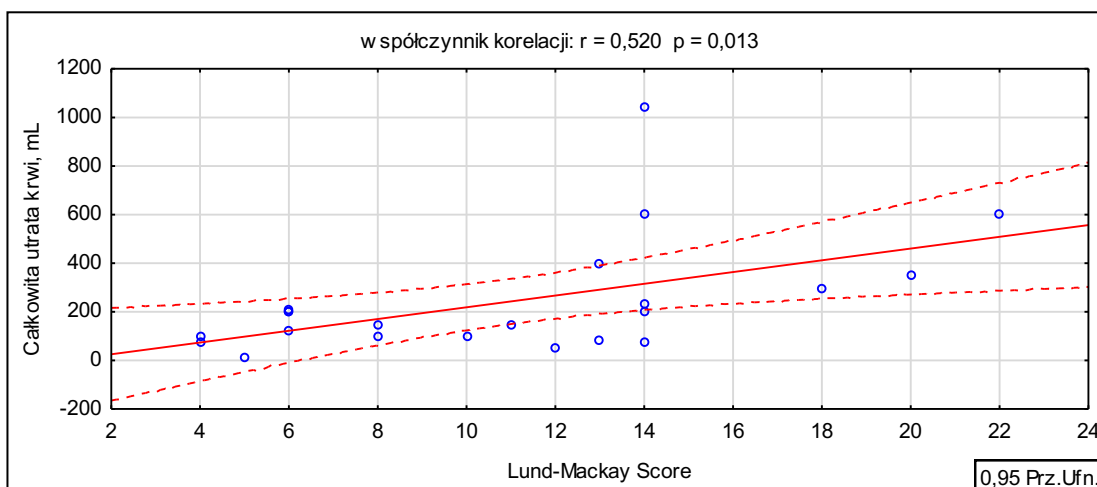
Wykazano dodatnie korelacje pomiędzy utratą krwi a nasileniem zmian zapalnych w TK zatok ocenianych w skali Lund Mackay. Potwierdzono, że wraz z zaawansowaniem wyniku w skali LMS, zwiększa się utrata krwi zarówno podczas analizy całej kohorty ( $p = 0,001$ , ryc. 27) jak i w grupie C ( $p = 0,049$ , ryc. 28), grupie Z ( $p = 0,013$ , ryc. 29) i w grupie K ( $p = 0,001$ , ryc. 30). Nasilenie zmian zapalnych w LMS nie korelowało z krwawieniem w ml/min w analizie całej kohorty (ryc. 31) jak i w grupach C i Z (ryc. 32 i 33). Dodatnią korelację wykazano w grupie K ( $p = 0,034$ , ryc. 34).



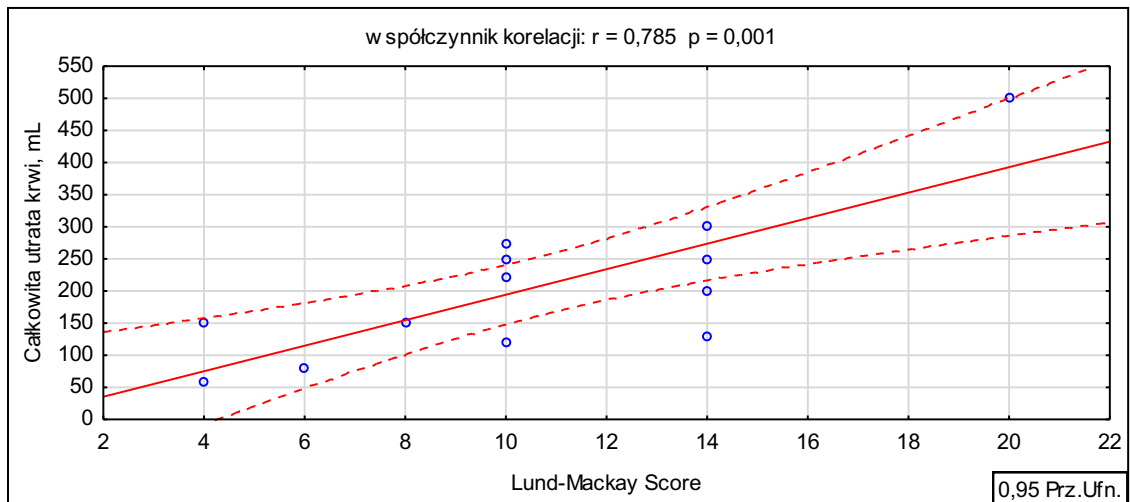
Rycina 27. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skalo Lund-Mackay w całej grupie.



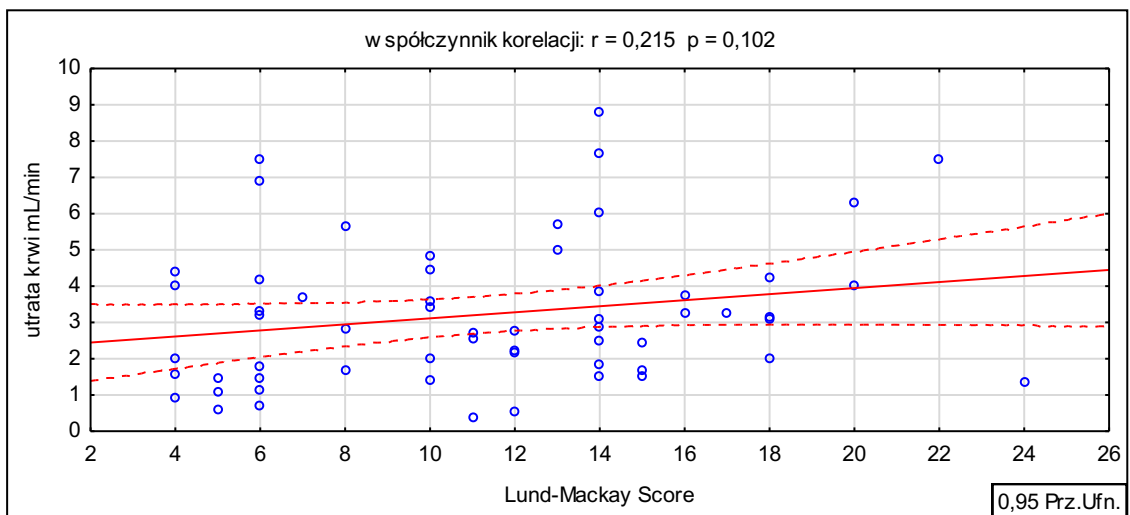
Rycina 28. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie C.



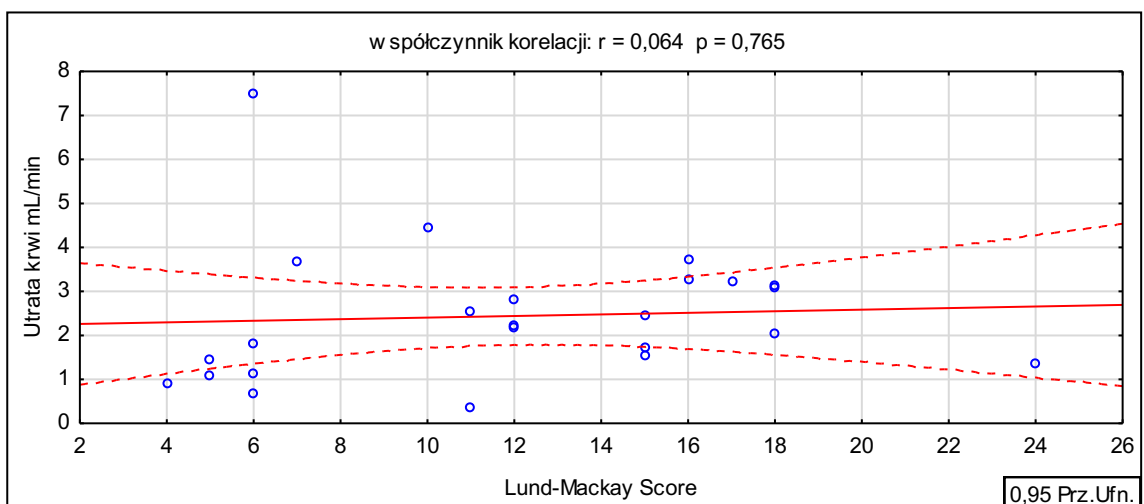
Rycina 29. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie Z.



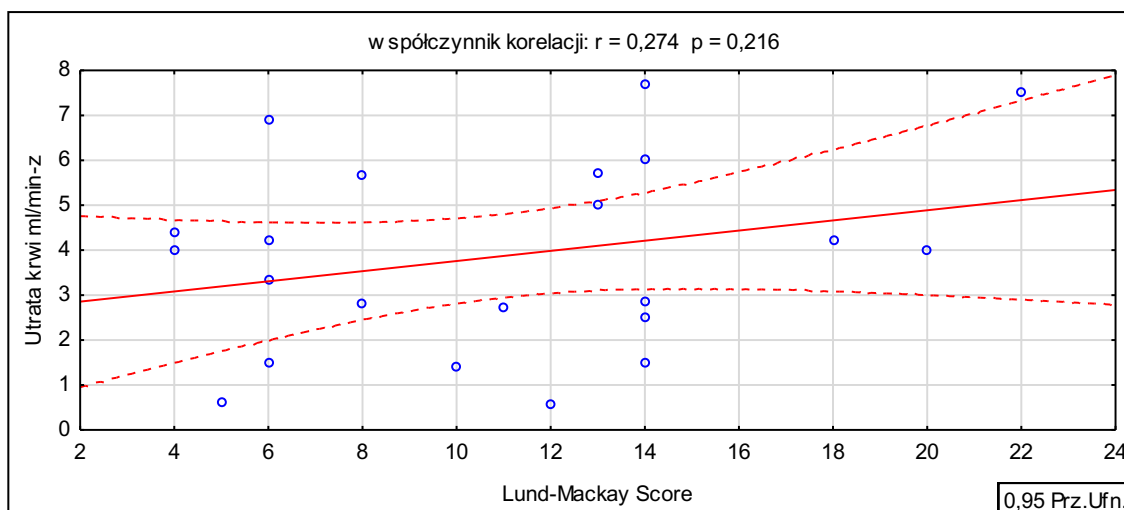
Rycina 30. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie K.



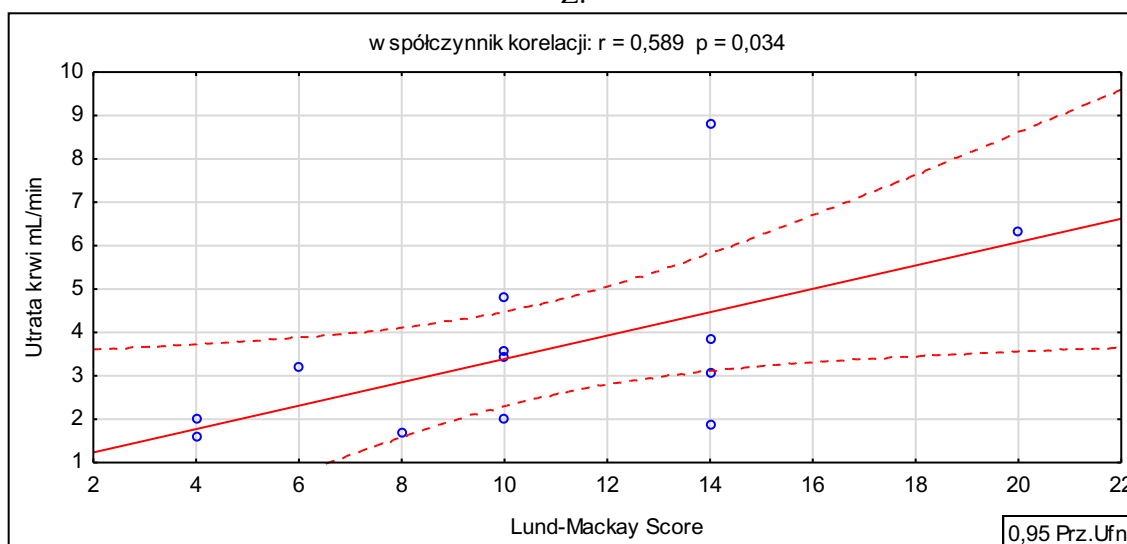
Rycina 31. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi mL/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w całej kohorcie.



Rycina 32. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi ml/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie C.

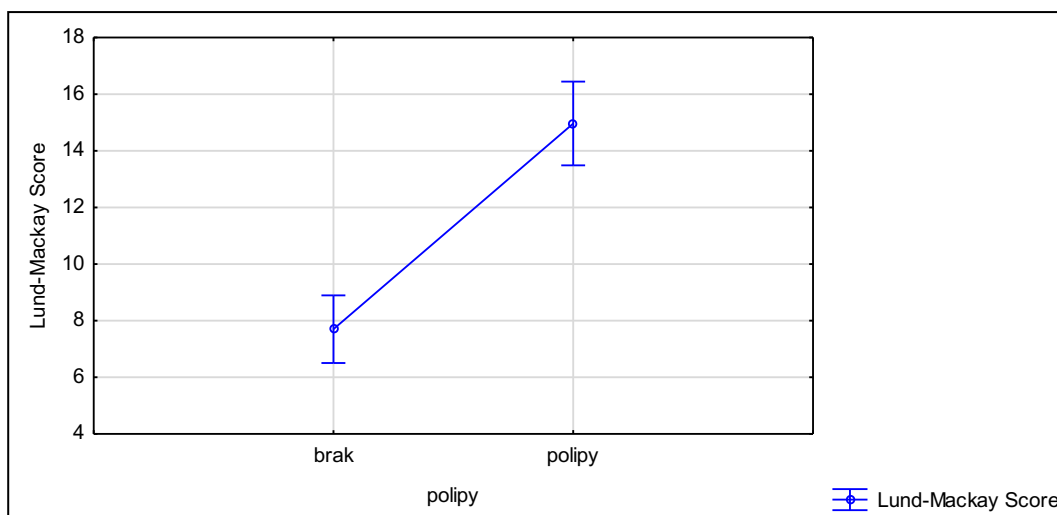


Rycina 33. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi ml/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie Z.



Rycina 34. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi ml/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie K.

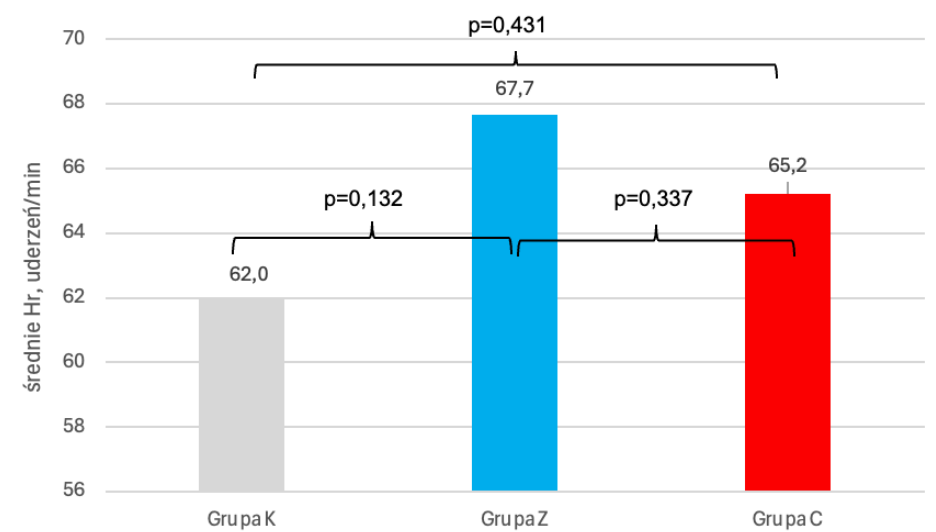
W celu wyjaśnienia korelacji zaawansowania wyniku skali LMS a całkowitą objętością utraconej krwi (ryc. 27-30), porównano zależność obecności polipów a wynikiem w skali LMS dla całej kohorty jak i dla poszczególnych grup (ryc. 35) metodą analizy równości wariancji ANOVA. Wykazano bardzo silną korelację pomiędzy obecnością polipów nosa a wynikiem w skali LMS ( $p < 0,0001$ ).



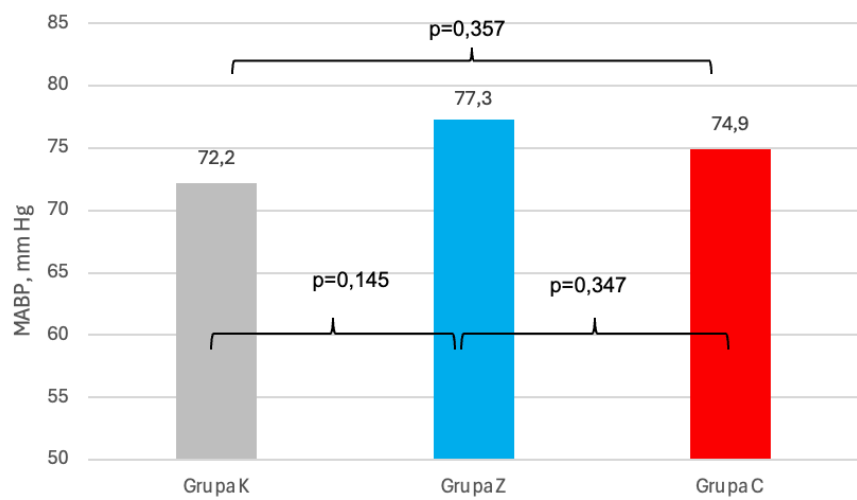
Rycina 35. Wyniki analizy średnich skali LMS, a obecność polipów u pacjentów ( $F = 61,69$ ,  $p < 0,0001$ ).

### 5.2.6. Porównanie parametrów hemodynamicznych oraz hematologicznych pomiędzy grupami.

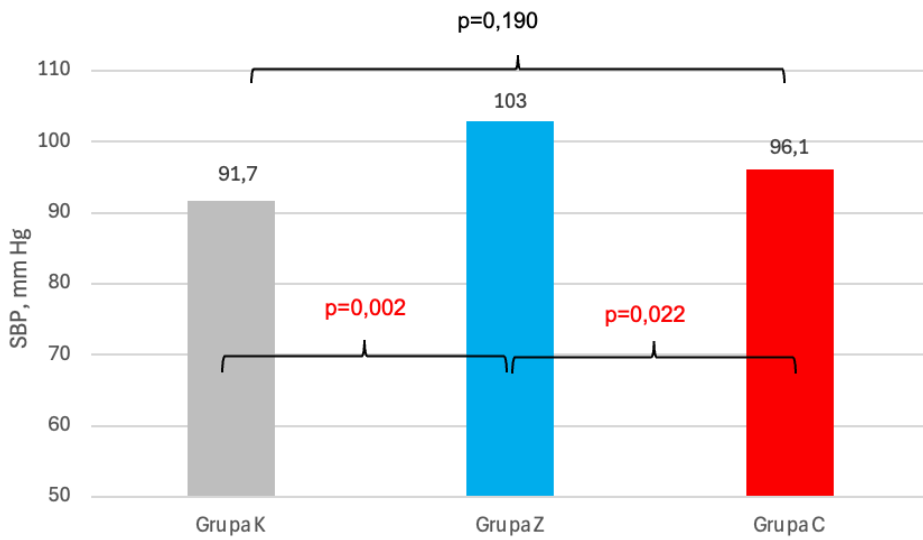
W celu wykluczenia wpływu wartości hemodynamicznych śródoperacyjnie oraz morfotycznych na krwawienie, porównano średnie wyniki wartości tętna (HR) (ryc. 36), średnie wartości ciśnienia tętniczego (MABP) (ryc. 37), skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) (ryc. 38) oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) (ryc. 39) a także przedoperacyjne wartości APTT (ryc. 40), PT (ryc. 41), INR (ryc. 42), wskaźnika protrombinowego (ryc. 43) i liczby płytek krwi (ryc. 44) zgodnie z tabelą 5. Zaobserwowano pojedyncze różnice w wartościach SBP pomiędzy grupą C i Z ( $p = 0,022$ ) i grupą Z i K ( $p = 0,002$ ), ale nie pomiędzy grupami badanymi C i K ( $p = 0,190$ ). Odnotowano również różnicę istotną statystycznie w ilości płytek krwi pomiędzy grupą C i Z ( $p = 0,020$ ).



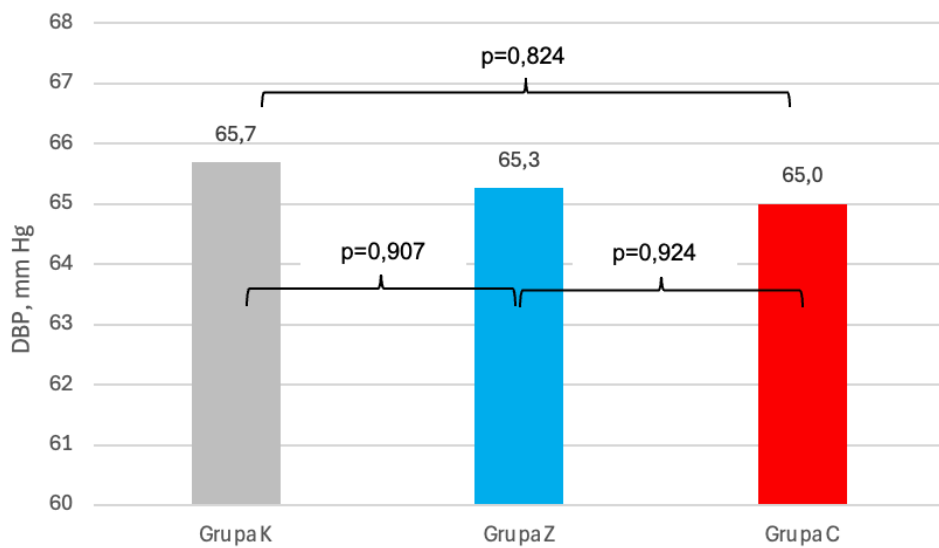
Rycina 36. Średnie HR – porównanie pomiędzy grupami.



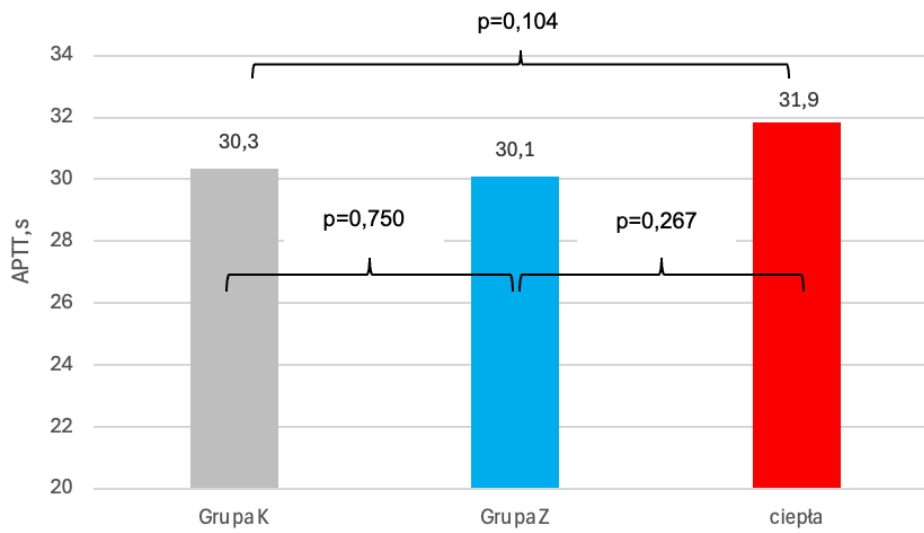
Rycina 37. Średnie ciśnienie tętnicze – porównanie pomiędzy grupami.



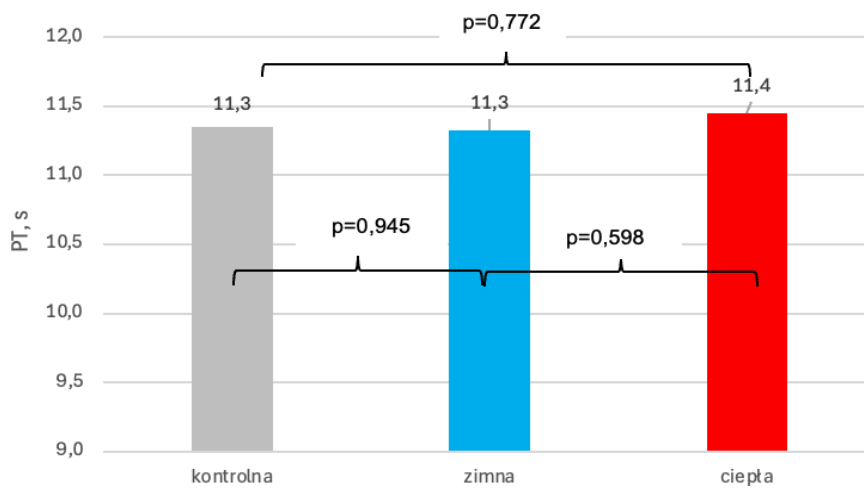
Rycina 38. Skurczowe ciśnienie tętnicze – porównanie pomiędzy grupami.



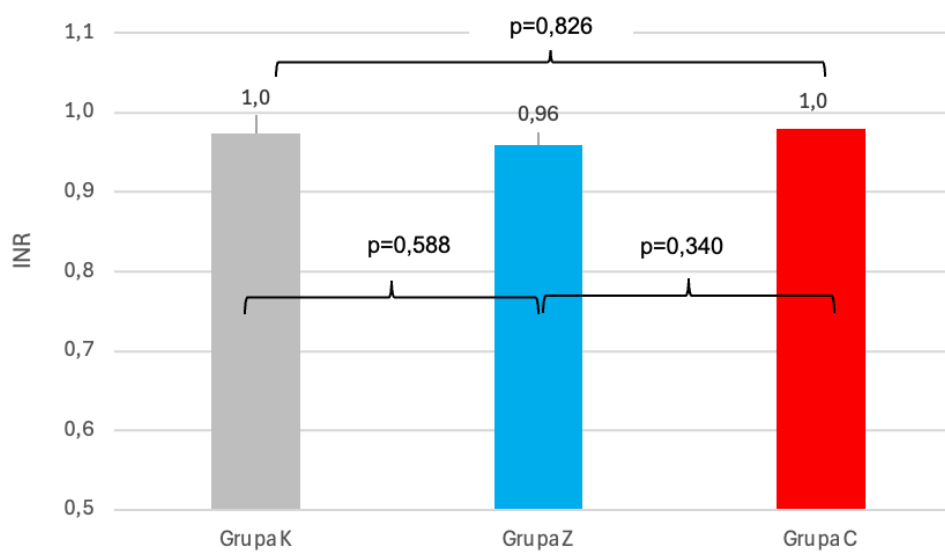
Rycina 39. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze – porównanie pomiędzy grupami.



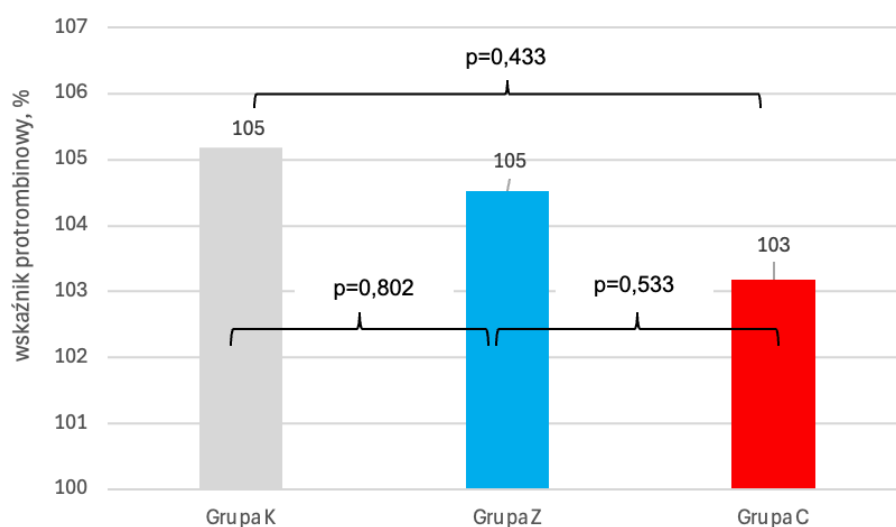
Rycina 40. APTT – porównanie pomiędzy grupami.



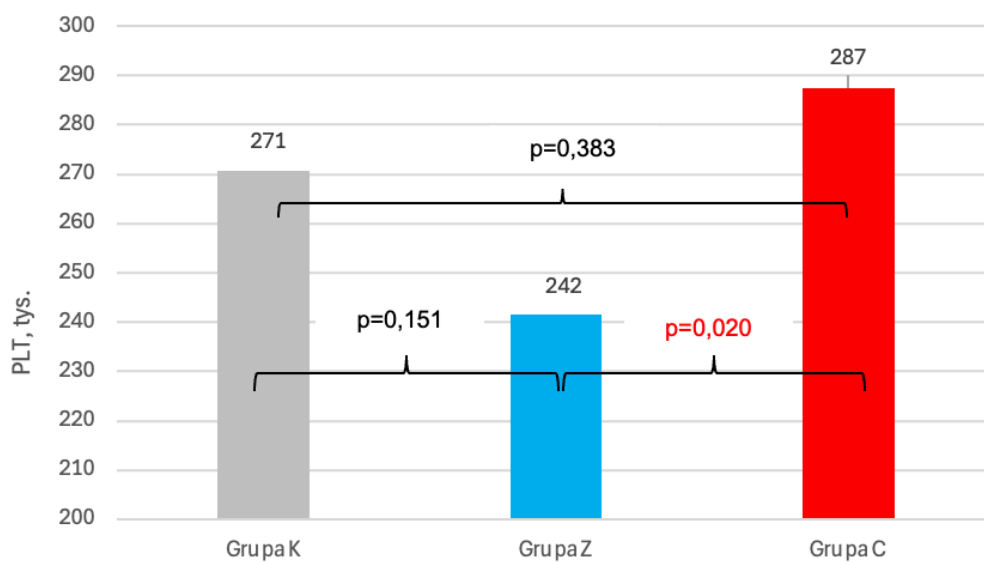
Rycina 41. Czas protrombinowy (PT) – porównanie pomiędzy grupami.



Rycina 42. INR – porównanie pomiędzy grupami.



Rycina 43. Wskaźnik protrombinowy – porównanie pomiędzy grupami.

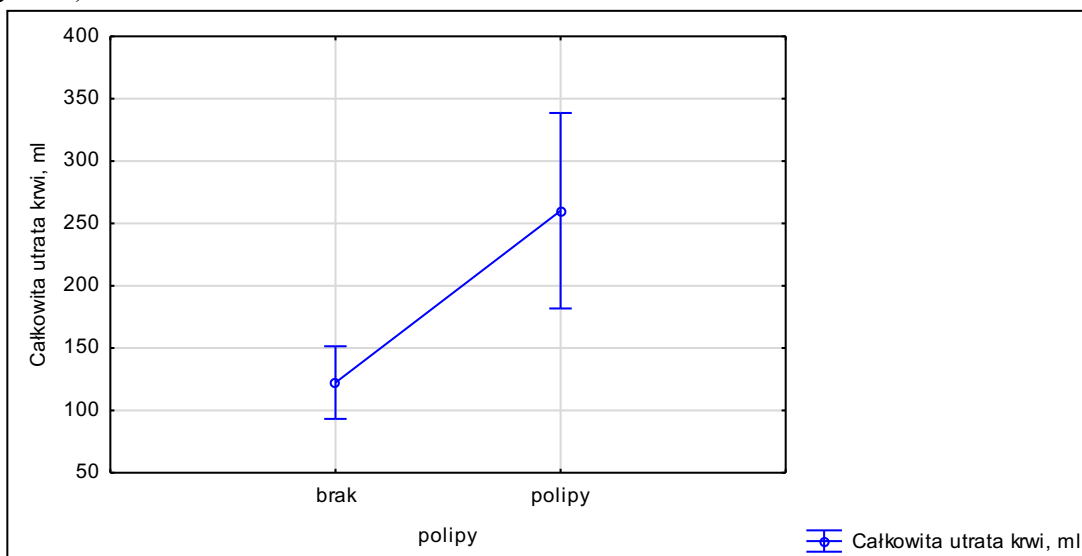


Rycina 44. Ilość płytek krwi – porównanie pomiędzy grupami.

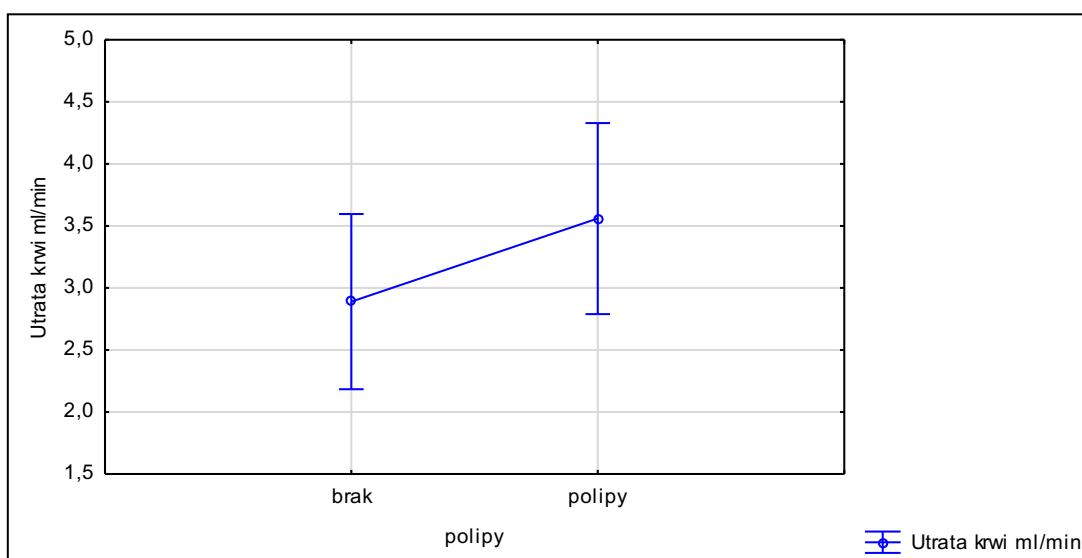
### 5.2.7. Porównanie utraty krwi i nasilenia krwawienia a polipy nosa.

Ze względu na możliwość nasilenia krwawienia przez obecność polipów nosa, postanowiono zweryfikować czy pacjenci z polipami nosa wykazują istotnie większą utratę całkowitej krwi w ml jak i w ml/min. Całą kohortę jak i poszczególne grupy podzielono na tych z obecnością polipów w jamie nosa oraz bez nich. Analizę wykonano testem ANOVA. Statystyczną znamienność uzyskano w całej kohorcie dla całkowitej utraty krwi ( $p = 0,001$ , ryc. 45) i grupy Z ( $p = 0,003$ , ryc. 49). Nie wykazano statystycznej znamienności dla całkowitej objętości utraconej krwi jako zmiennej zależnej i obecności polipów jako zmiennej grupującej dla grupy C (ryc. 47) i K (ryc. 51). Nie wykazano zależności pomiędzy utratą krwi w ml/min z

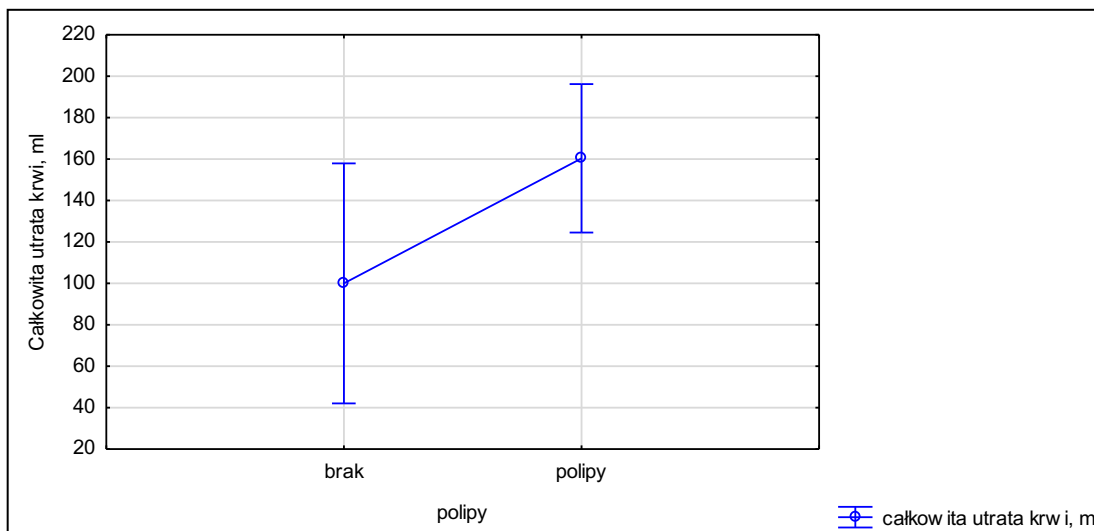
obecnością polipów dla całej kohorty (ryc. 46), dla grupy C (ryc. 48), grupy Z (ryc. 50) i grupy K (ryc. 52).



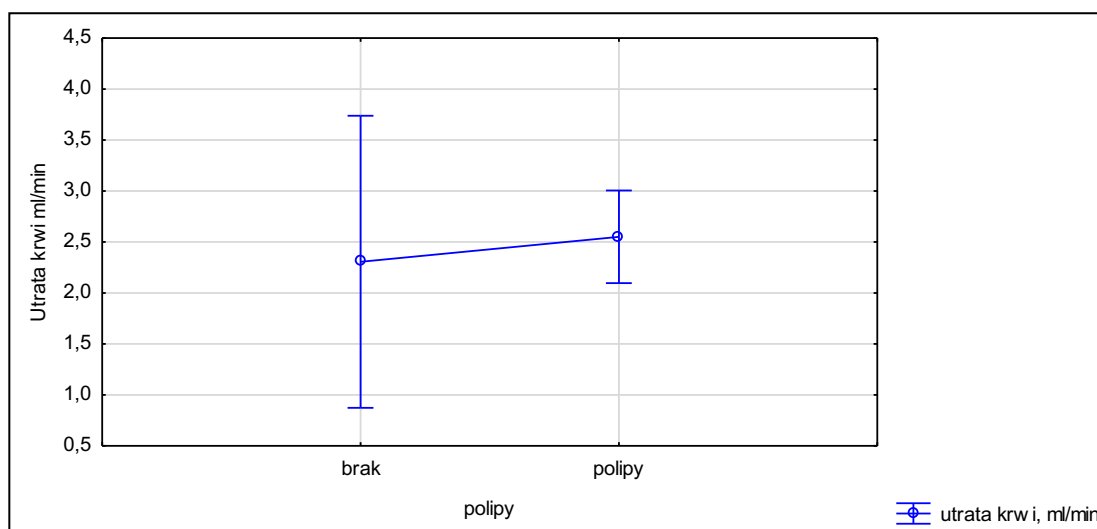
Rycina 45. Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - cała kohorta ( $F = 11,70$ ,  $p = 0,001$ ).



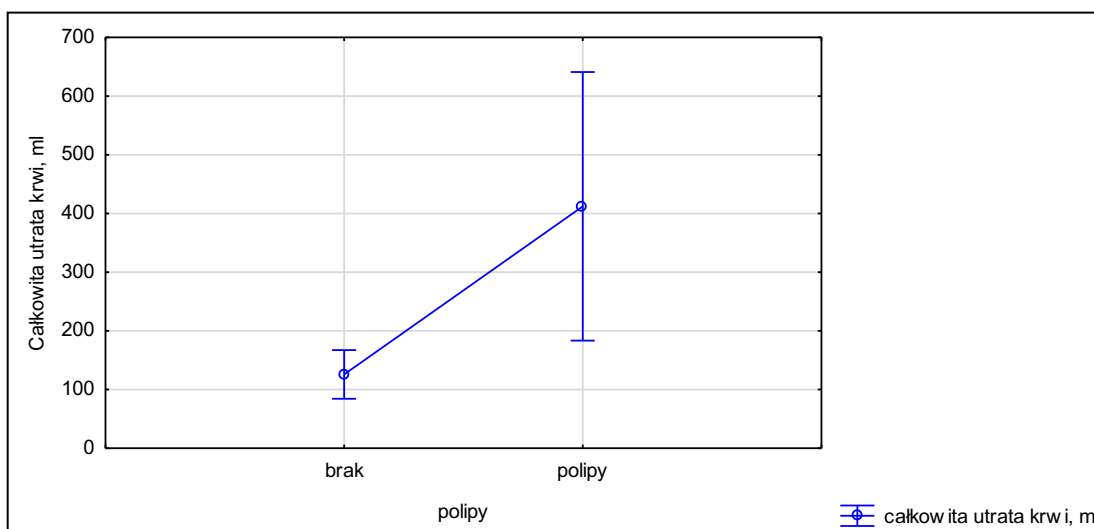
Rycina 46. Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów - cała kohorta ( $F = 2,385$ ,  $p = 0,194$ ).



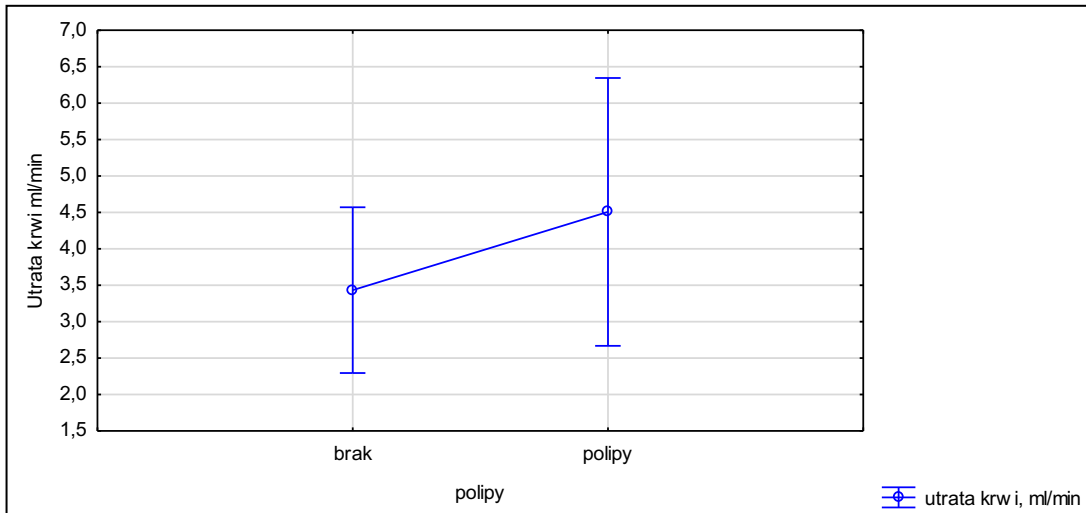
Rycina 47. Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - grupa C ( $F = 4,10$ ,  $p = 0,055$ ).



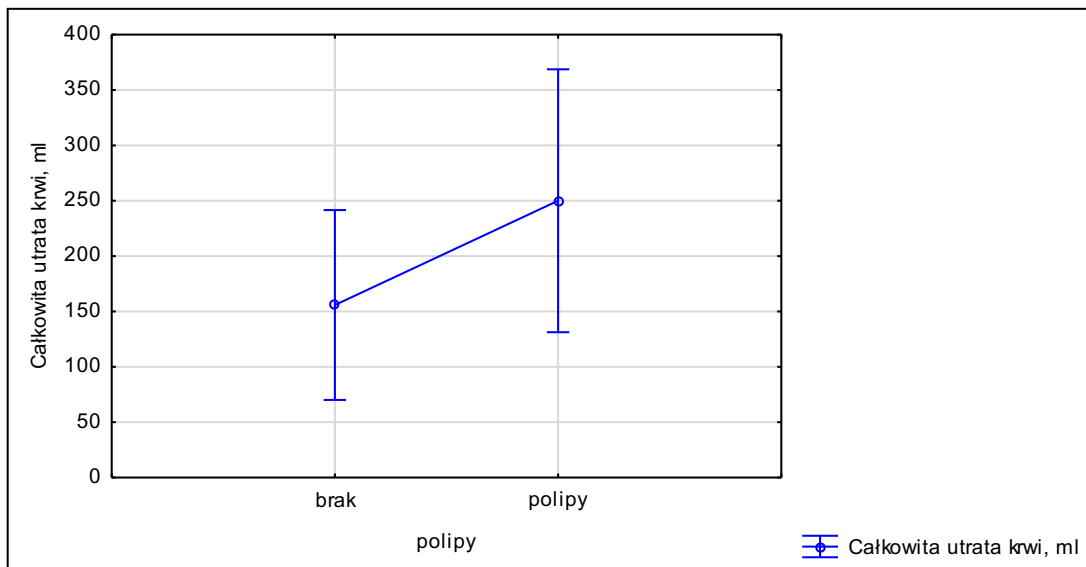
Rycina 48. Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów – grupa C ( $F = 0,151$ ,  $p = 0,701$ ).



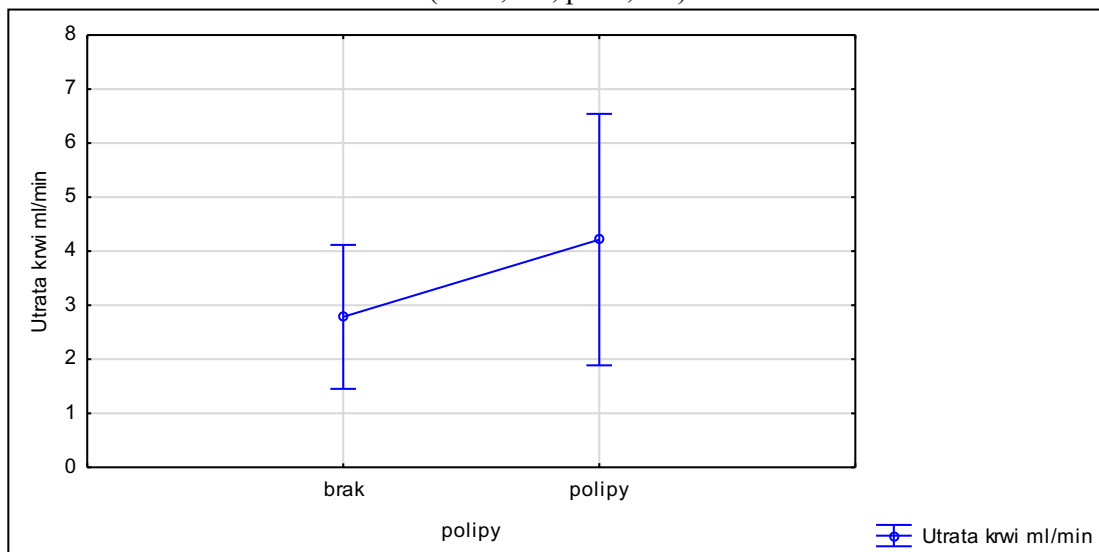
Rycina 49. Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów – grupa Z ( $F = 2,385$ ,  $p = 0,003$ ).



Rycina 50. Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów – grupa Z ( $F = 1,390$ ,  $p = 0,252$ ).

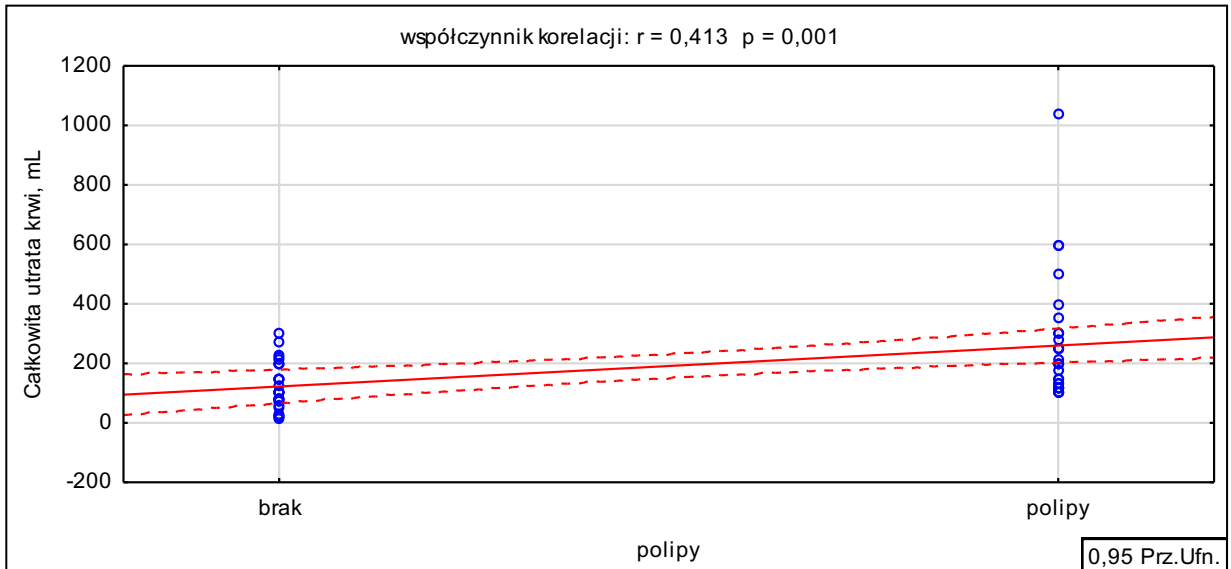


Rycina 51. Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - grupa K ( $F = 2,385$ ,  $p = 0,151$ ).

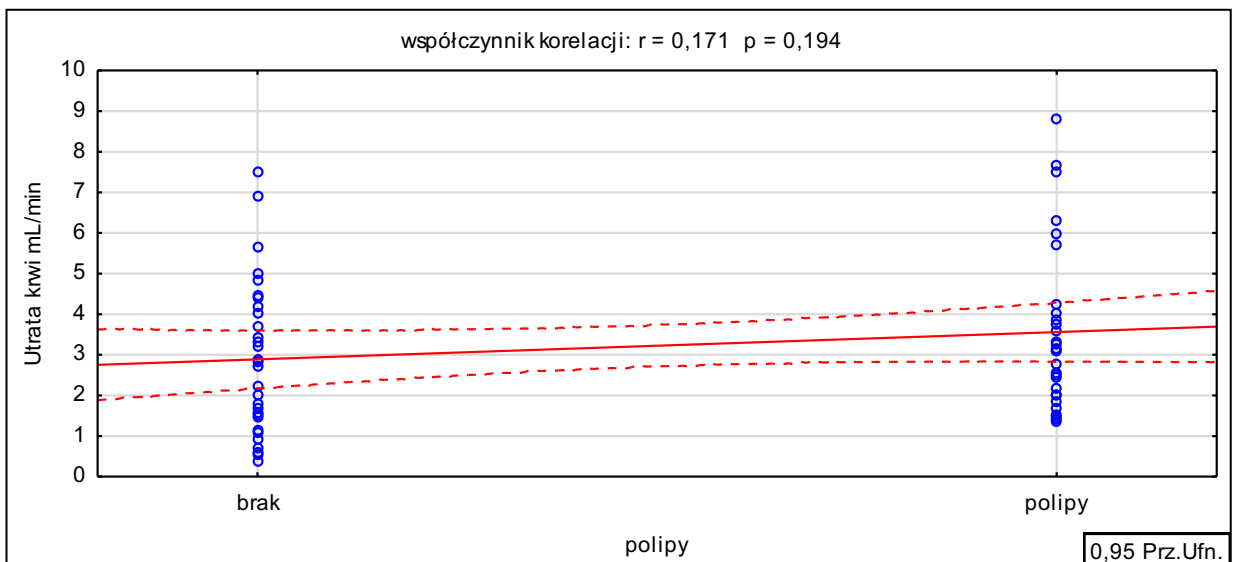


Rycina 52. Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów – grupa K ( $F = 1,579$ ,  $p = 0,235$ ).

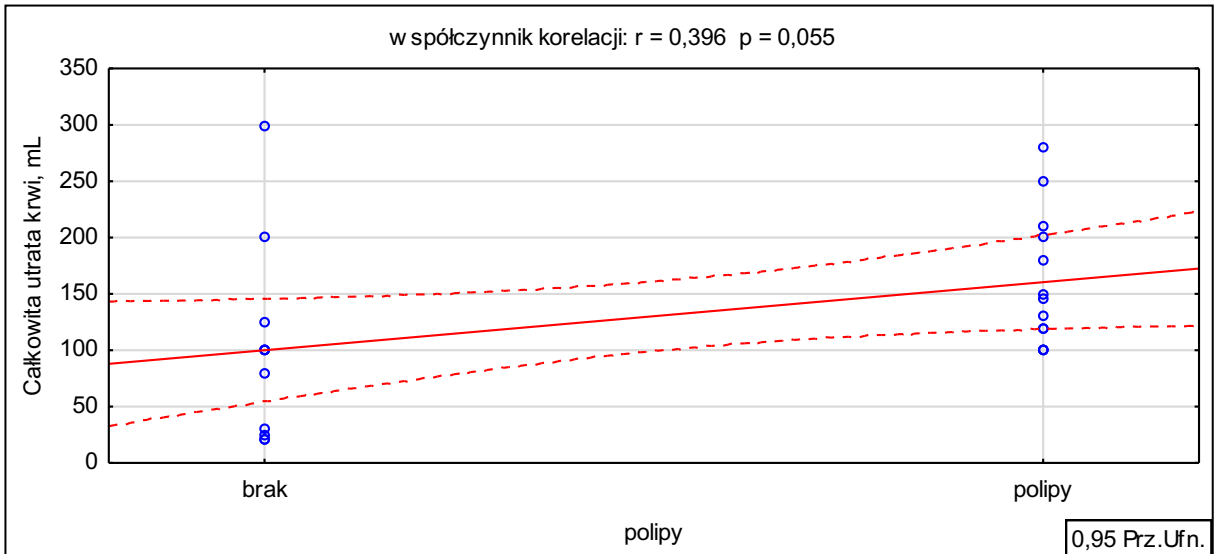
Dodatnią korelację pomiędzy obecnością polipów a całkowitą utratą krwi uzyskano przy analizie w całej kohorcie pacjentów ( $p = 0,001$ , ryc. 53) jak i w grupie Z ( $p = 0,003$ , ryc. 57). Dla grupy C i K wyniki korelacji okazały się statystycznie nieistotne (ryc. 55 i 59). Dla utraty krwi w ml/min nie wykazano istotnie statystycznych korelacji (ryc. 54, 56, 58, 60).



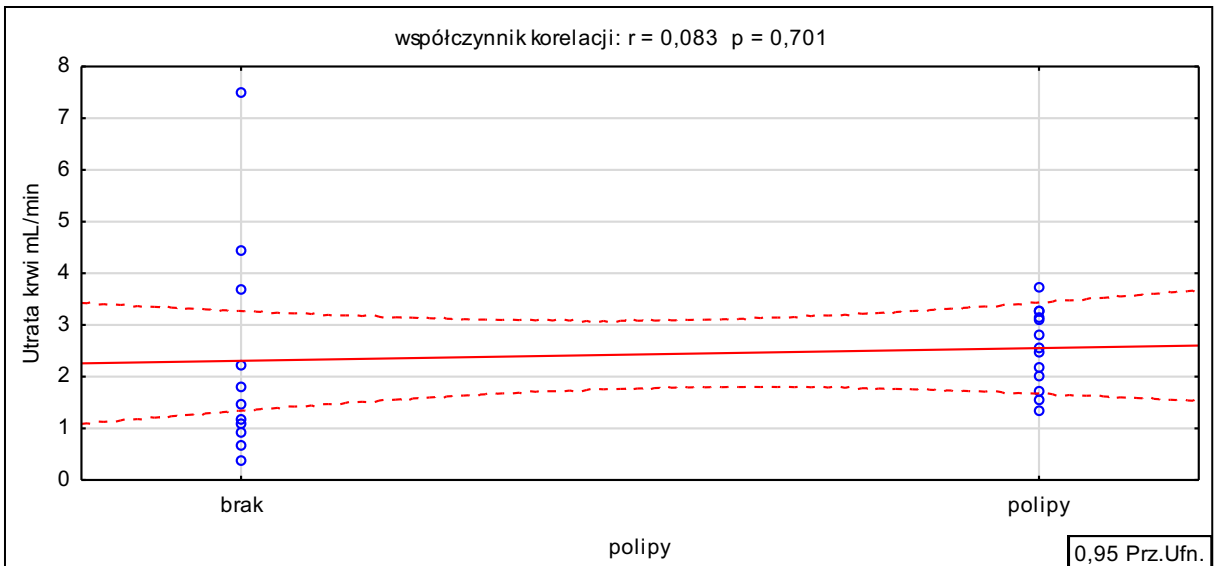
Rycina 53. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a obecność polipów u wszystkich pacjentów.



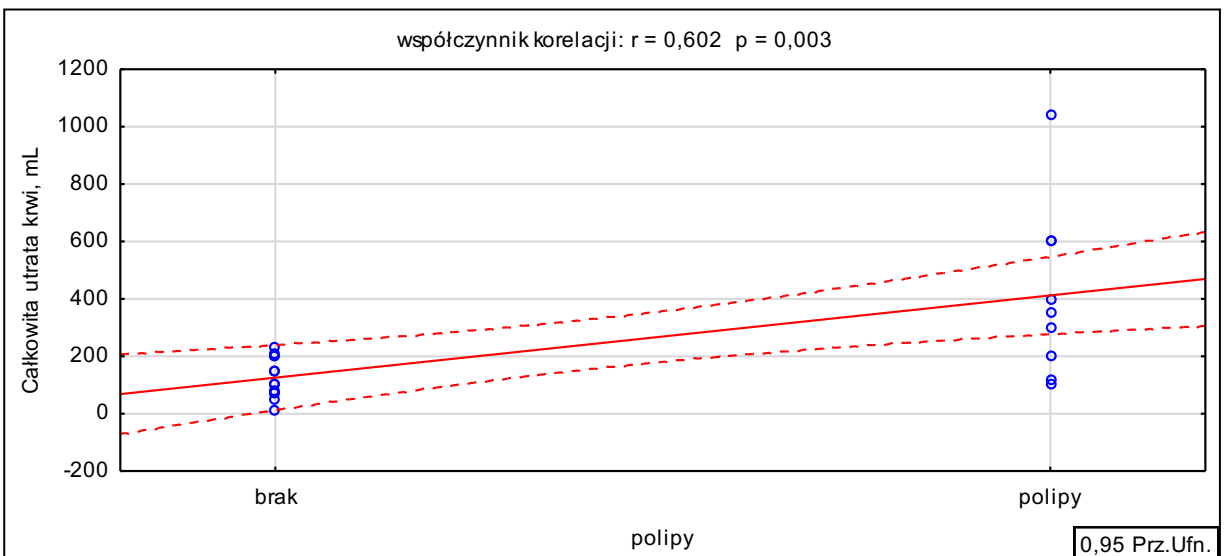
Rycina 54. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi w ml/min a obecność polipów całej kohorta.



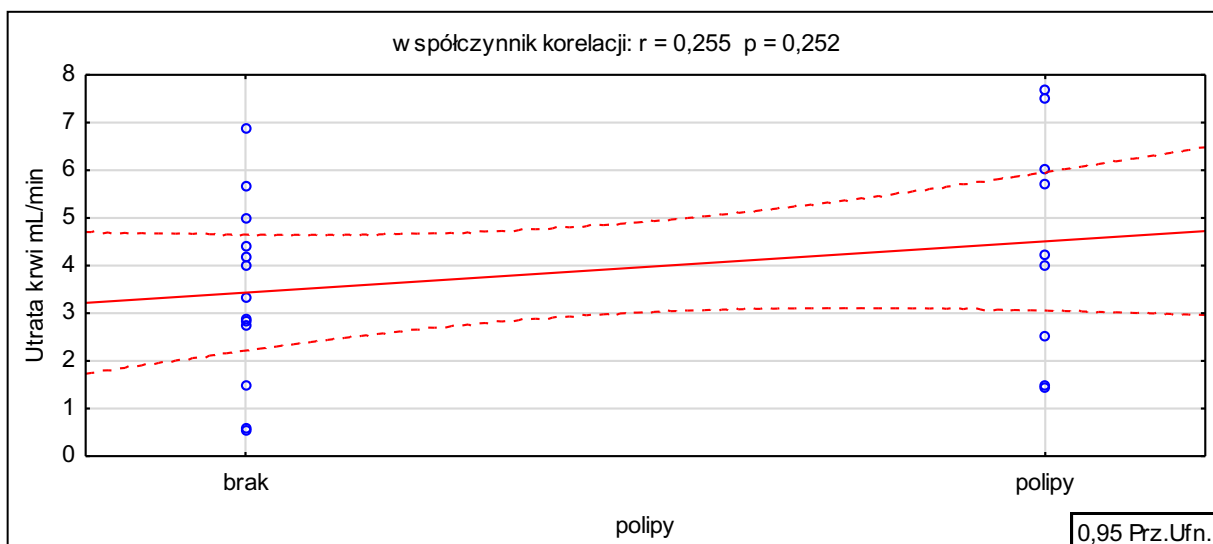
Rycina 55. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a obecność polipów grupa C.



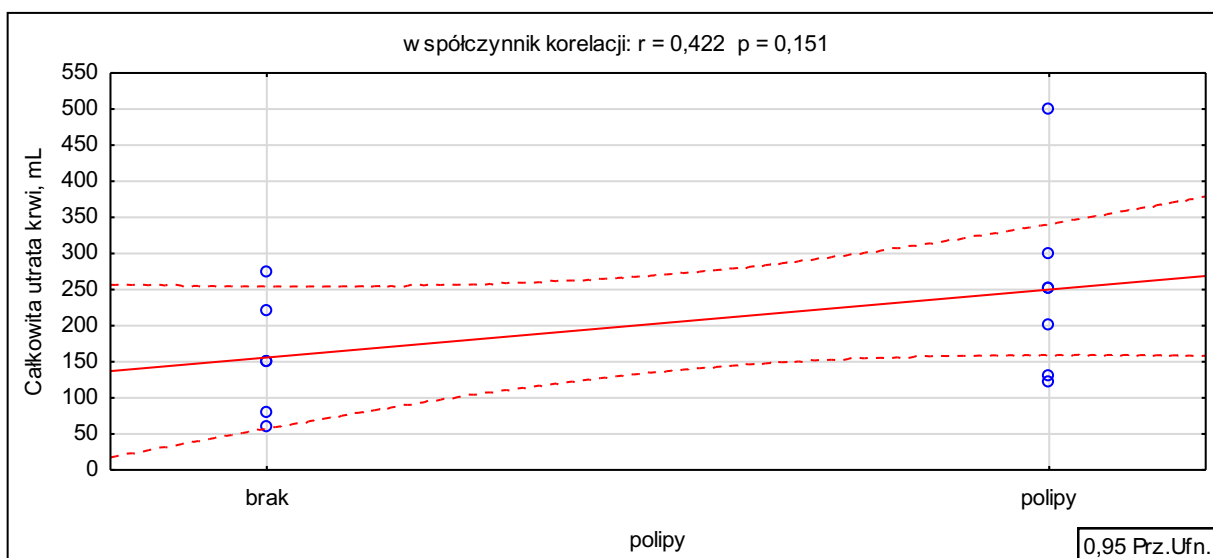
Rycina 56. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi w mL/min a obecność polipów grupa C.



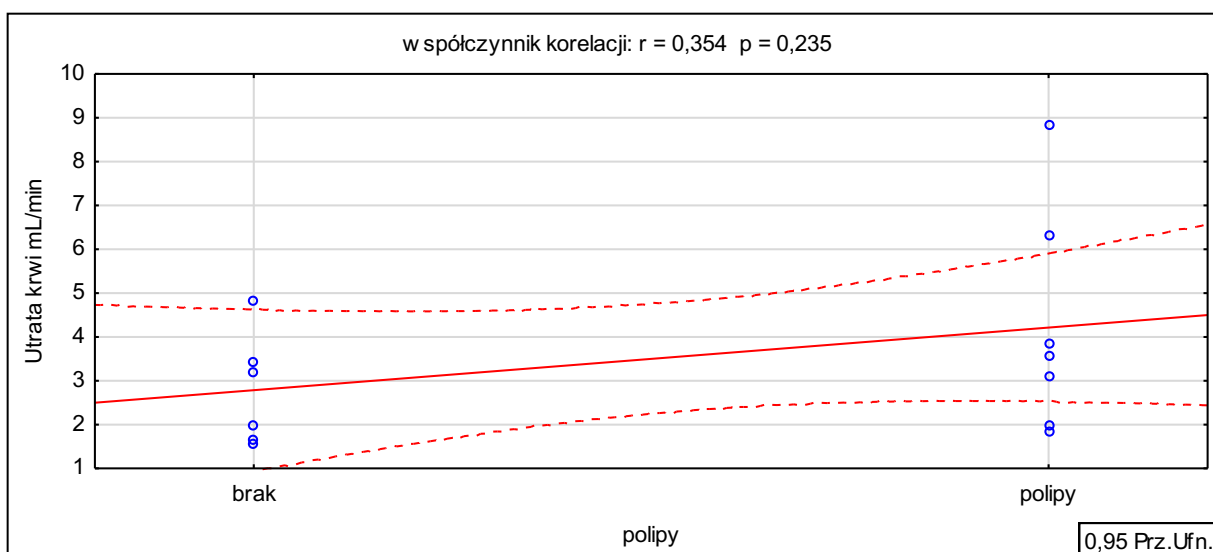
Rycina 57. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a obecność polipów grupa Z.



Rycina 58. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi w mL/min a obecność polipów grupa Z.

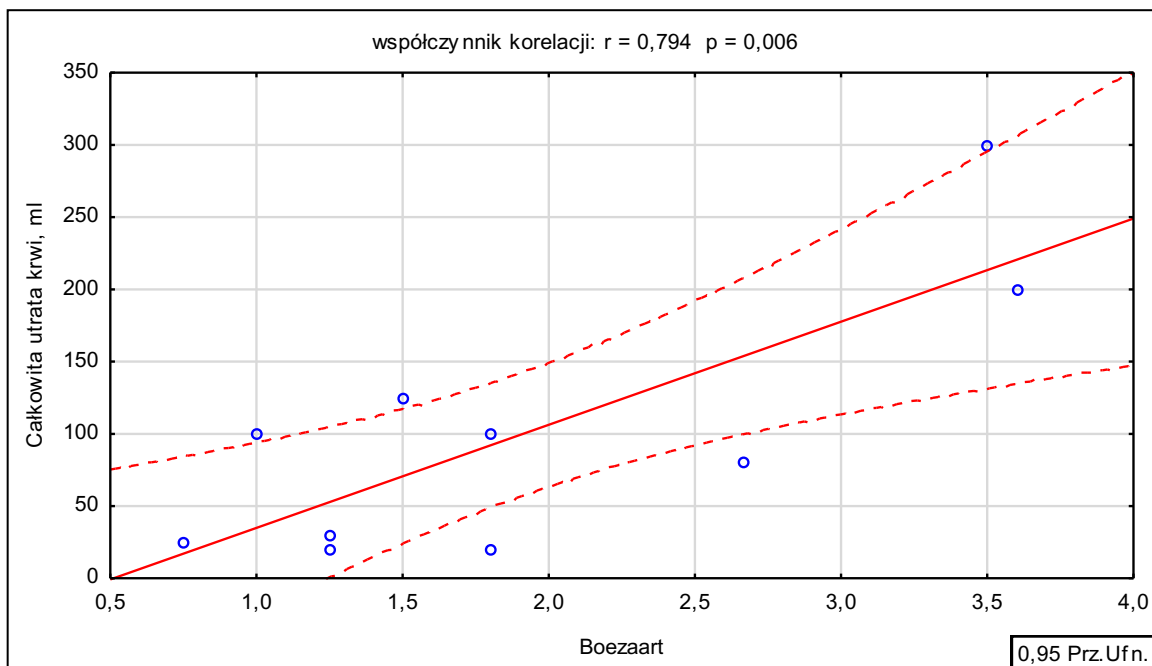


Rycina 59. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a obecność polipów grupa K.

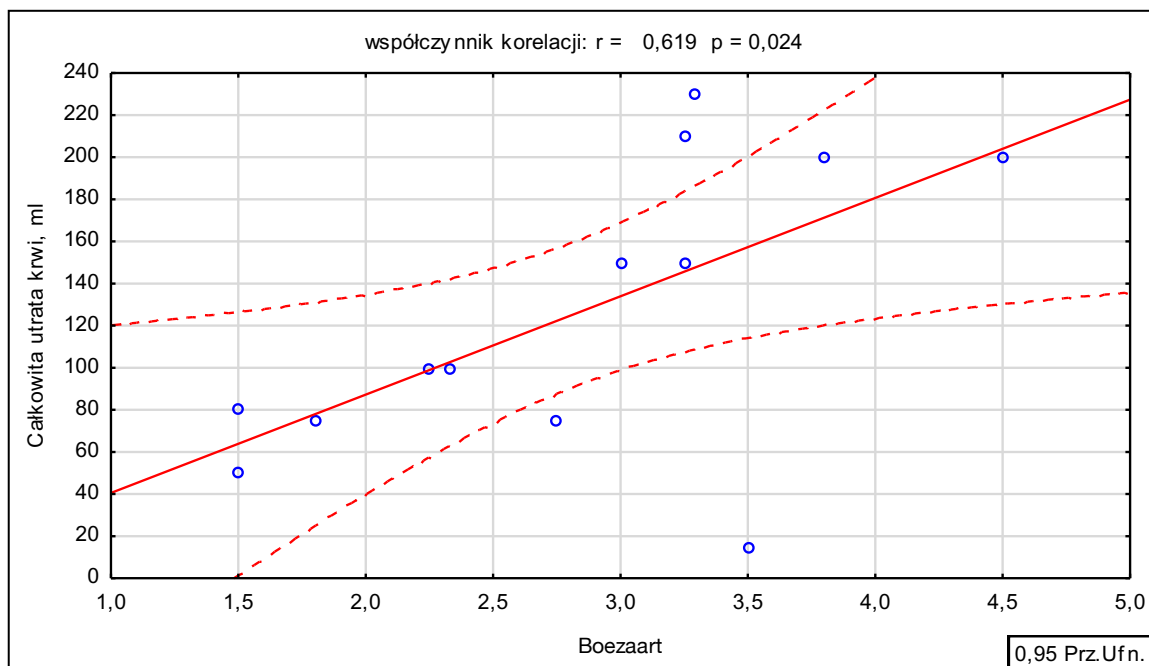


Rycina 60. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi w ml/min a obecność polipów grupa K.

Następnie sprawdzono, czy temperatura płynu irygacyjnego ma wpływ na przejrzystość pola operacyjnego u pacjentów z polipami i bez. W każdej z grup C, Z i K wyszczególniono pacjentów z polipami i bez polipów oraz przeprowadzono porównanie punktacji w skali Boezaarta. Uzyskano dodatnią korelację pomiędzy całkowitą utratą krwi z podwyższeniem wyniku punktacji w skali Boezaarta dla grupy C ( $p = 0,006$ ) i Z ( $p = 0,024$ ) bez polipów, co przedstawiono na ryc. 61 i 62.



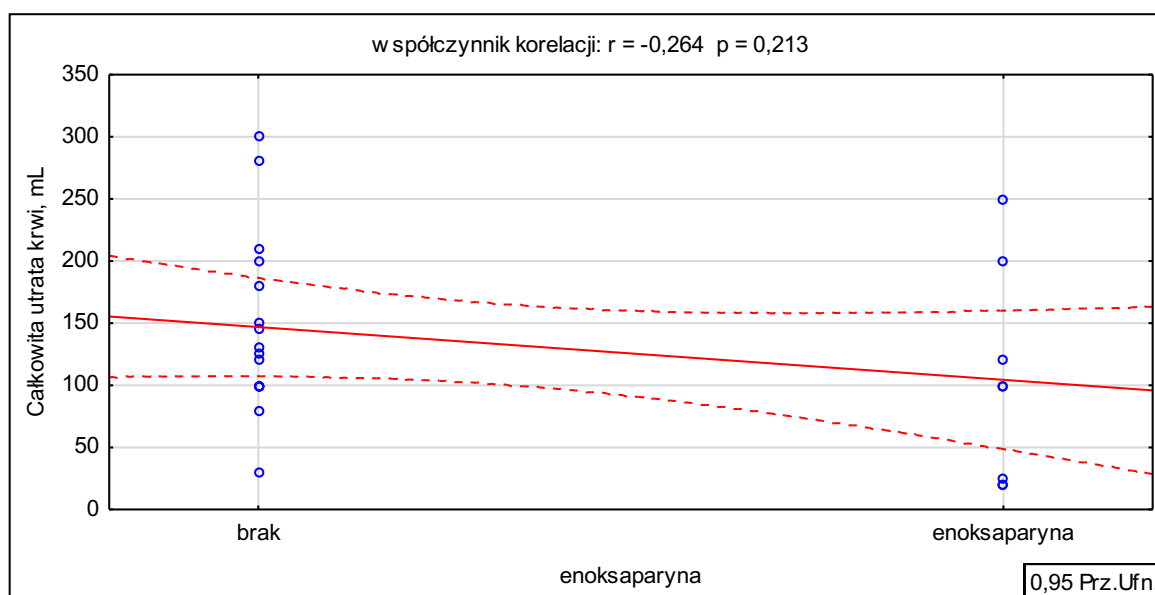
Rycina 61. Wykres korelacji liniowej – całkowita objętość utraconej krwi a przejrzystość pola operacyjnego w grupie C bez polipów nosa.



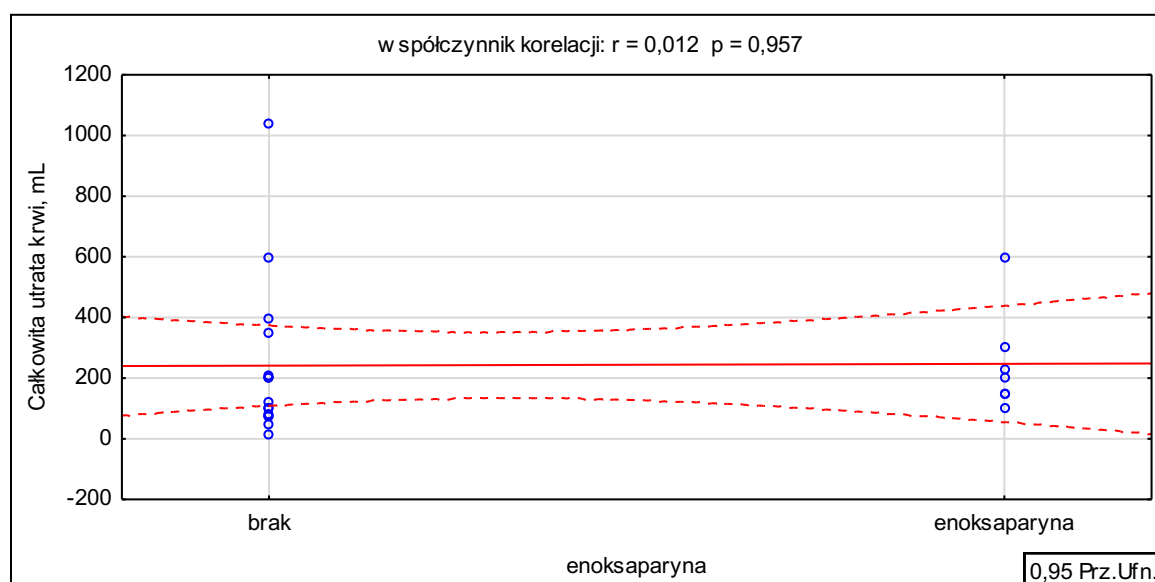
Rycina 62. Wykres korelacji liniowej – całkowita objętość utraconej krwi a przejrzystość pola operacyjnego w grupie Z bez polipów nosa.

### 5.2.8. Porównanie krwawienia u pacjentów objętych profilaktyką zakrzepowo-zatorową z podaniem enoksaparyny przedoperacyjnie

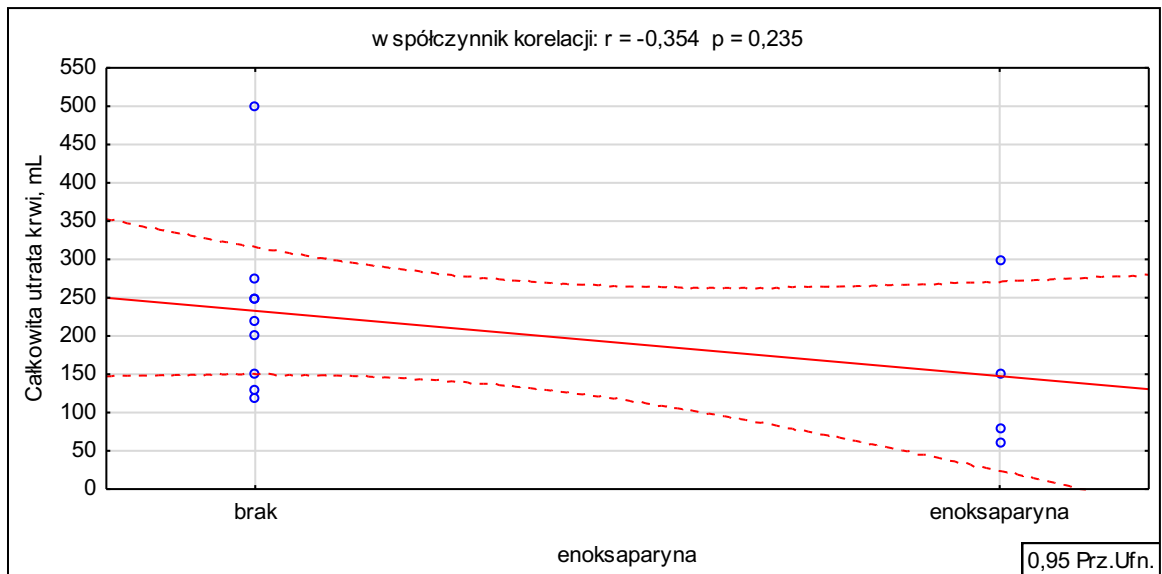
Mniejszość 27/59 (45,8%) operowanych pacjentów otrzymywała enoksaparynę (Clexane) w dawce 40 mg podskórnie jako profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 12-16 godzin przed operacją. Związek między podaniem leku a nasileniem krwawienia przeprowadzono za pomocą testu wariancji ANOVA oraz testu *t*-Studenta. Nie wykazano wartości statystycznie znamiennej dla krwawienia w ml oraz w ml/min dla żadnej z grup (ryc. 63-65).



Rycina 63. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a podanie enoksaparyny w grupie C.



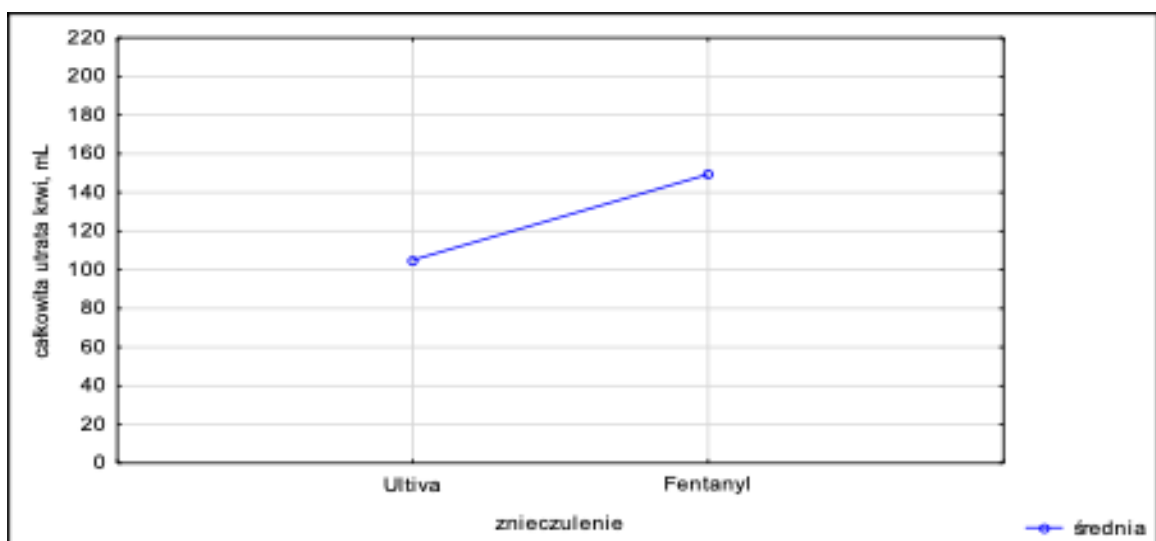
Rycina 64. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a podanie enoksaparyny w grupie Z.



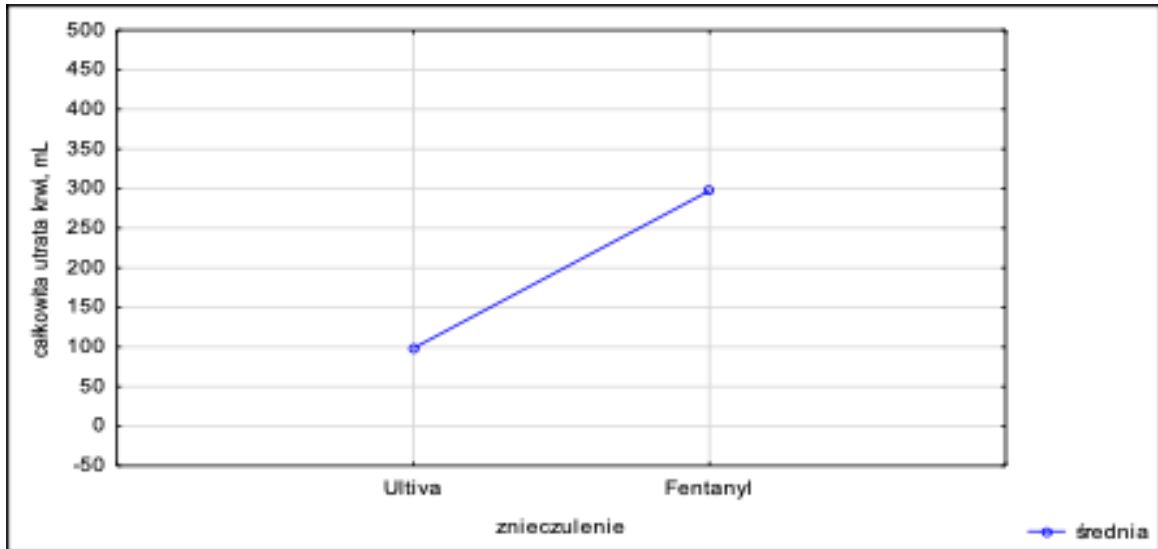
Rycina 65. Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a podanie enoksaparyny w grupie K.

### 5.2.9. Utrata krwi i przejrzystość pola operacyjnego a rodzaj użytych leków anestetycznych (anestetyków i analgetyków) pomiędzy grupami.

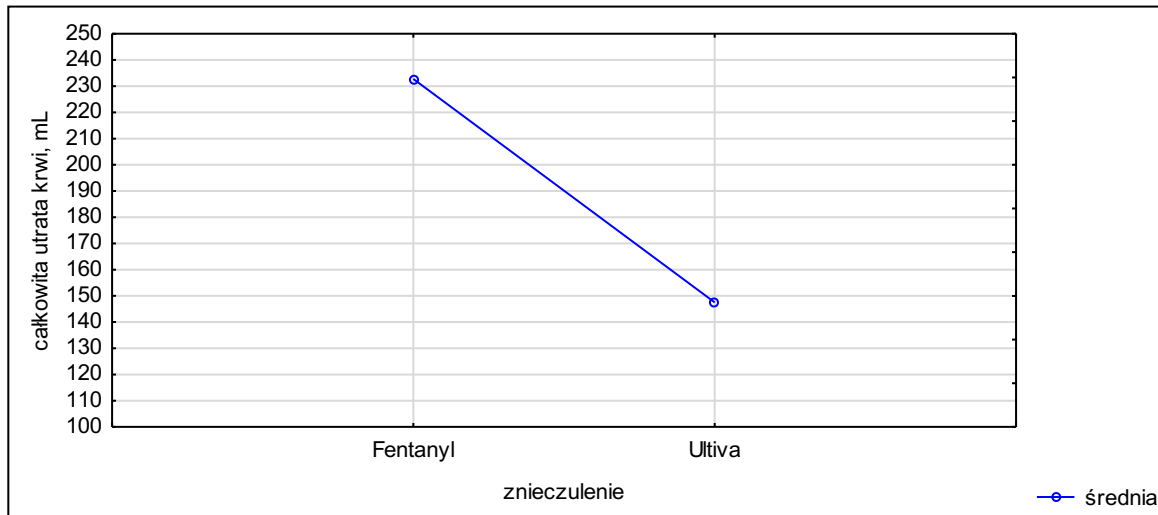
W celu sprawdzenia czy w grupach są istotne statystycznie różnice w utracie krwi oraz przejrzystości pola operacyjne pomiędzy grupą pacjentów, u których w trakcie operacji użyto fentanylu lub remifentanylu, wykonano analizę wariancji ANOVA. Dla grup C, Z i K otrzymana wartość prawdopodobieństwa  $p$  jest większa niż przyjęty poziom istotności, co wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy podanym środkiem analgetycznym, a całkowitą wielkością krwawienia (ryc. 66, 67 i 68). Podczas analizy utraty krwi w ml/min dla grupy Z uzyskano statystycznie istotną mniejszą ilość utraconej krwi w przypadku zastosowania remifentanylu ( $p = 0,015$ , ryc. 69).



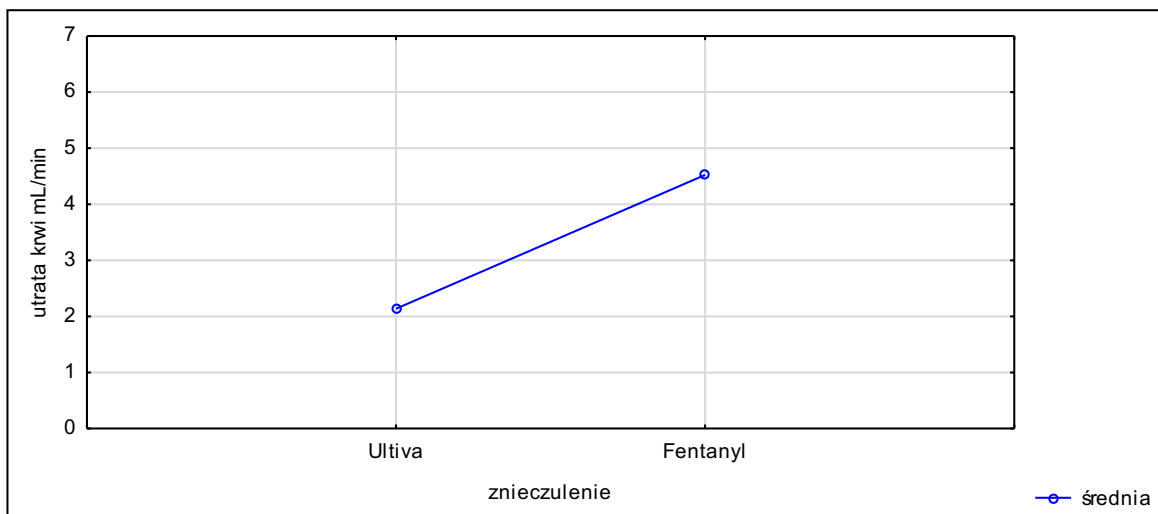
Rycina 66. Nasilenie całkowitej objętości utraconej krwi a wykorzystany analgetyk dla grupy C ( $F = 1,911$  i  $p = 0,181$ ).



Rycina 67. Całkowita objętości utraconej krwi a wykorzystany analgetyk dla grupy Z ( $F = 3,351$  i  $p = 0,082$ ).

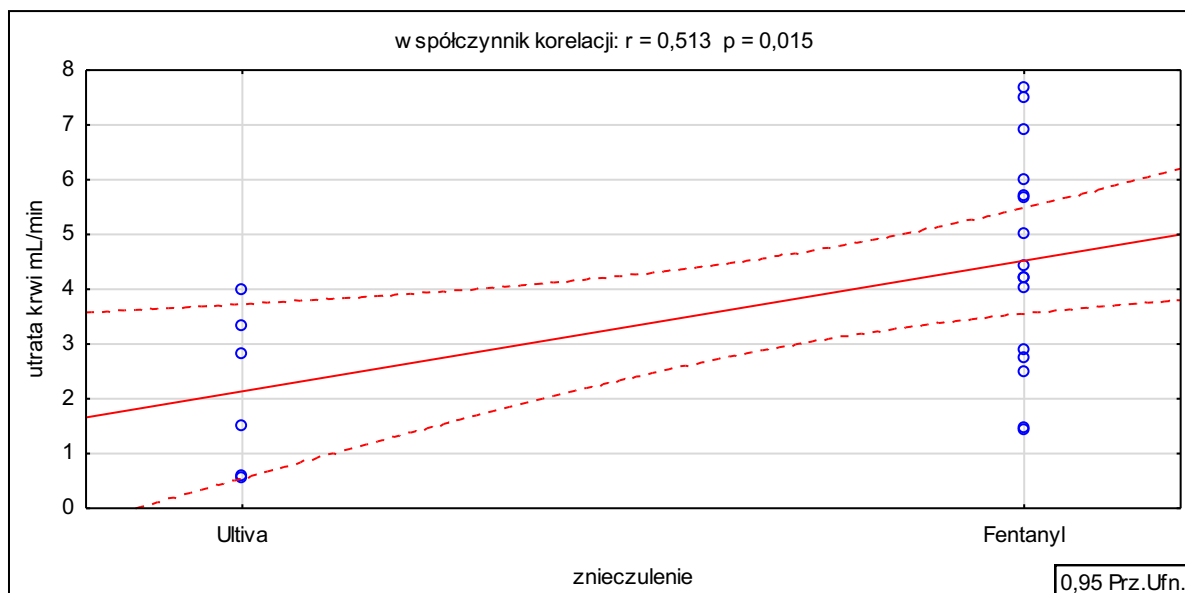


Rycina 68. Całkowita objętości utraconej krwi a wykorzystany analgetyk analgetyku dla grup K ( $F = 1,575$  i  $p = 0,235$ ).



Rycina 69. Utrata krwi w mL/min a wykorzystany analgetyk dla grupy Z ( $F = 7,133$  i  $p = 0,015$ ).

Oceniono także wpływ leków przeciwbólowych na natężenie krwawienie w ml/min. U pacjentów, u których zastosowano 22°C 0,9% roztwór NaCl wykazano zmniejszenie natężenia krwawienia w ml/min ( $p = 0,015$ ) dla zastosowania remifentanylu (ryc. 70).



Rycina 70. Wykres korelacji liniowej – natężenie krwawienia w ml/min a wykorzystany analgetyk w grupie Z.

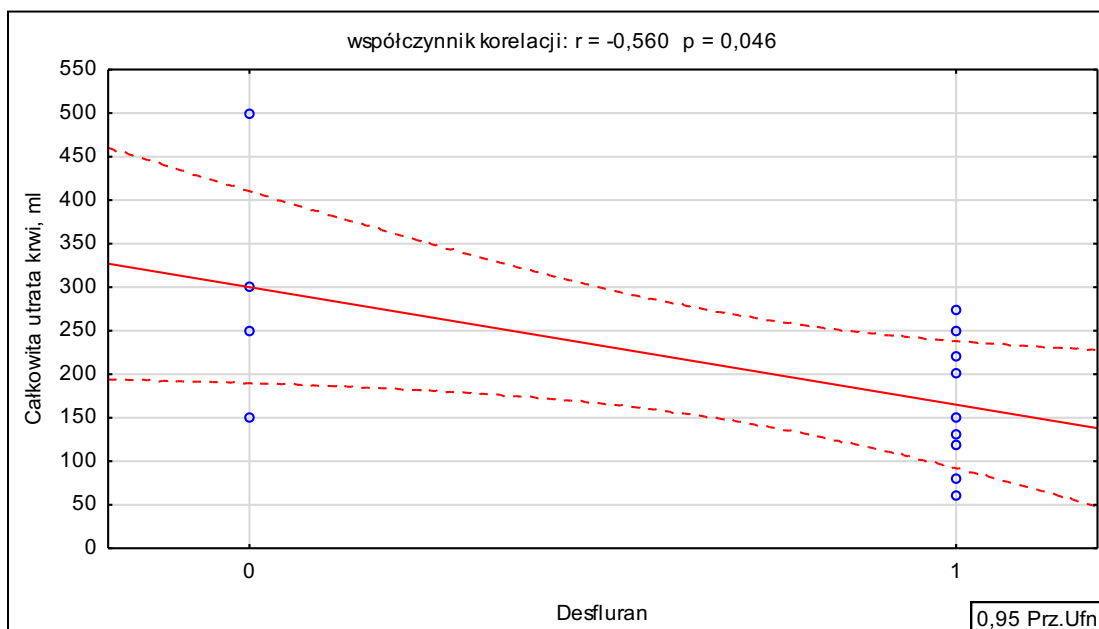
W dalszej analizie oceniono rodzaj zastosowanego wziewnego anestetyku na wielkość całkowitego krwawienia jak i nasilenia krwawienia w ml/min. Porównanie rodzaju użytego leku ilościowe i procentowe zostało zaprezentowane w tabeli 9. W badanych grupach u 4 osób użyto podtlenku azotu.

Tabela 9. Porównanie użytych anestetyków wziewnych w badanych grupach.

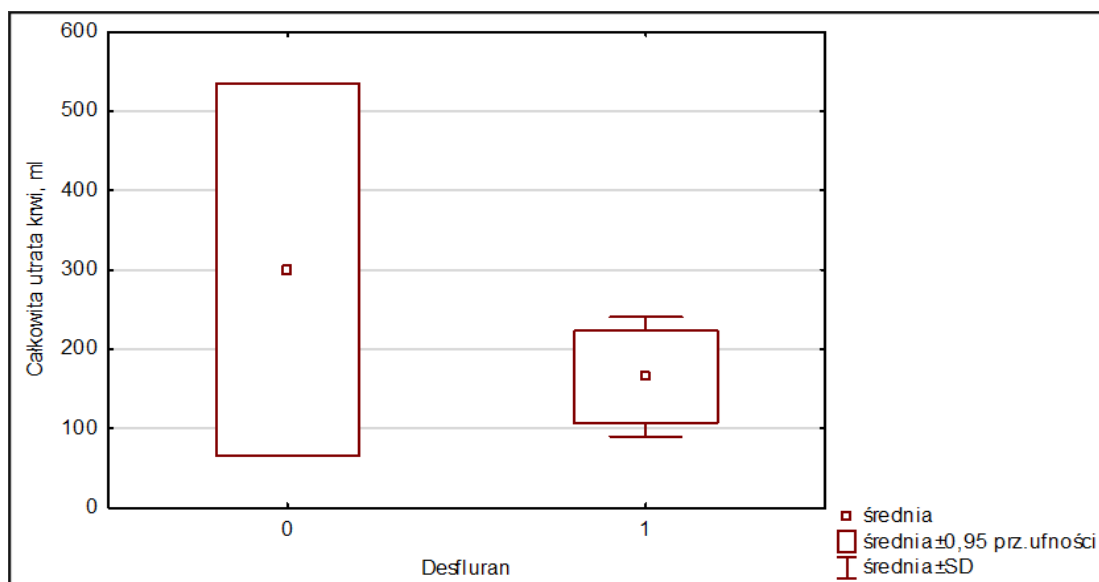
| Rodzaj anestetyku  | Grupa C     | Całkowita utrata krwi [ml] | Grupa Z     | Całkowita utrata krwi [ml] | Grupa K    | Całkowita utrata krwi [ml] |
|--------------------|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|------------|----------------------------|
| Desfluran          | 9 (15,25%)  | 152,8                      | 10 (16,94%) | 269                        | 9 (15,25%) | 177,2                      |
| Sewofluran         | 14 (23,73%) | 170,7                      | 11 (18,64%) | 234,5                      | 3 (5,08%)  | 222,5                      |
| Wyłącznie propofol | 1 (1,69%)   | 250                        | 1 (1,69%)   | 75                         | 0          | –                          |
| Podtlenek azotu    | 3 (5,08%)   | 281,7                      | 0           | –                          | 1 (1,69%)  | 120                        |

Uwzględniając wszystkich badanych, nie uzyskano różnicy pomiędzy desfluranem, a sewofluranem w całkowitej utracie krwi, natężeniu krwawieniu w ml/min jak i przejrzystości pola operacyjnego. W analizie wykazano ujemną słabą korelację dla desfluranu ( $p = 0,046$ )

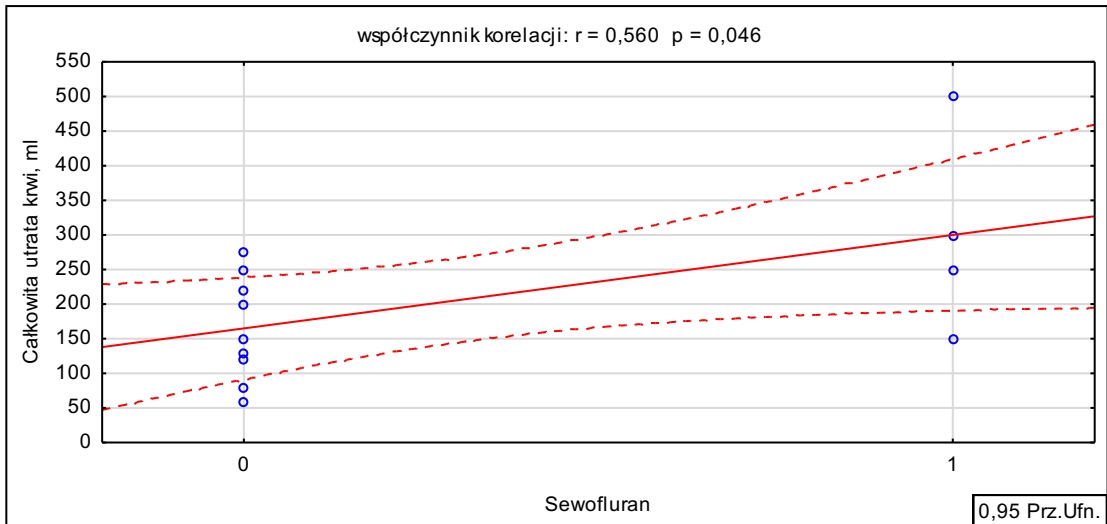
i słabą dodatnią dla sewofluranu ( $p = 0,046$ ) dla grupy K pod względem całkowitej utraty krwi (ryc. 71-74). W porównaniu utraty krwi w ml/min, istotny wynik uzyskano dla sewofluranu w Grupie Z ( $p = 0,038$ , ryc. 75). Wpływ podtlenku azotu oraz całkowitego znieczulenia dożylnego nie zostały przeanalizowane ze względu na ograniczoną liczebność pacjentów.



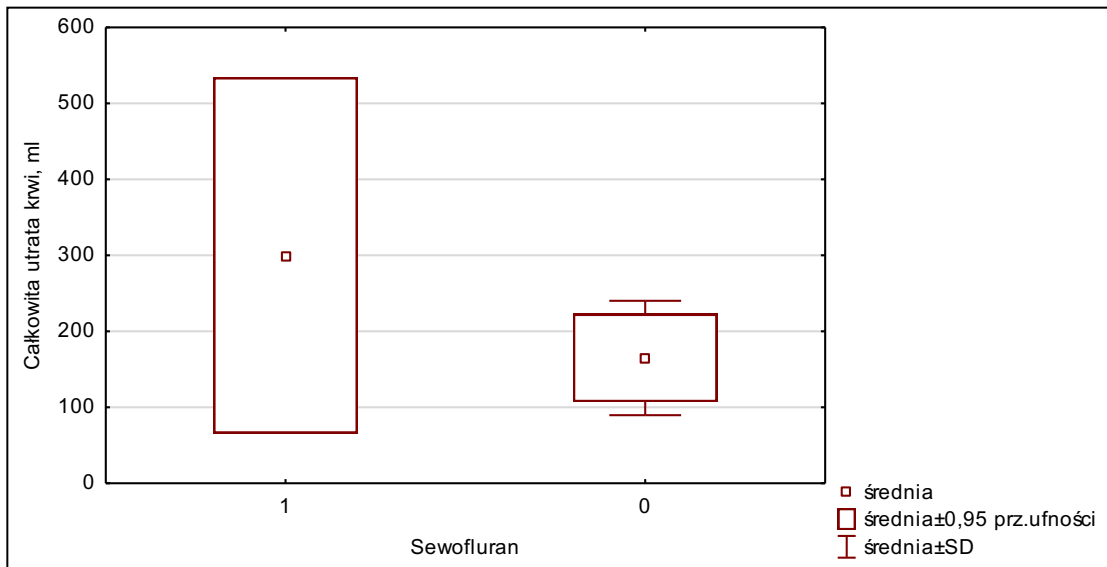
Rycina 71. Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie K znieczulanych desfluranem.



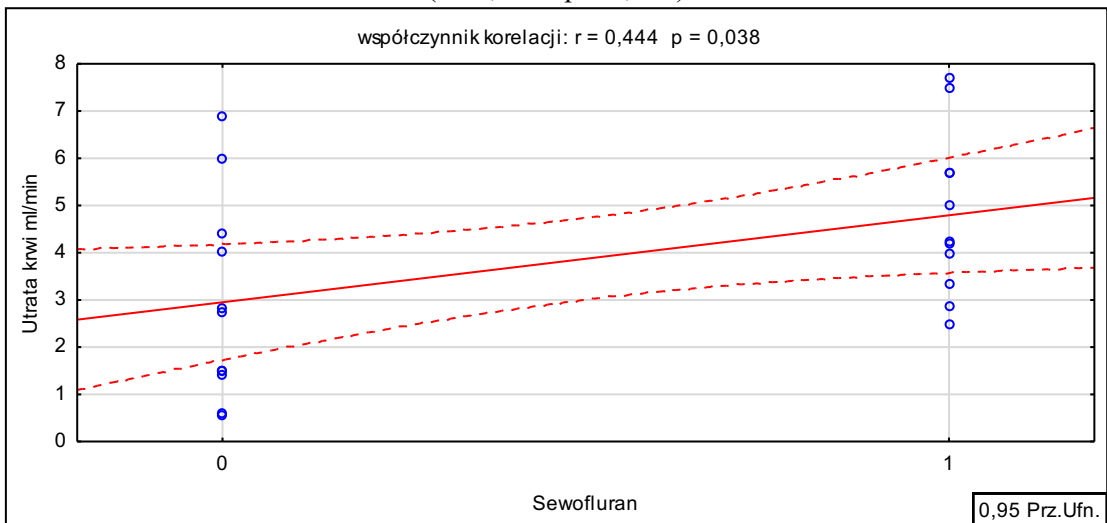
Rycina 72. Wykres średnich wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie K znieczulanych desfluranem ( $t = 2,243$  i  $p = 0,046$ ).



Rycina 73. Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie K znieczulanych sewofluranem.

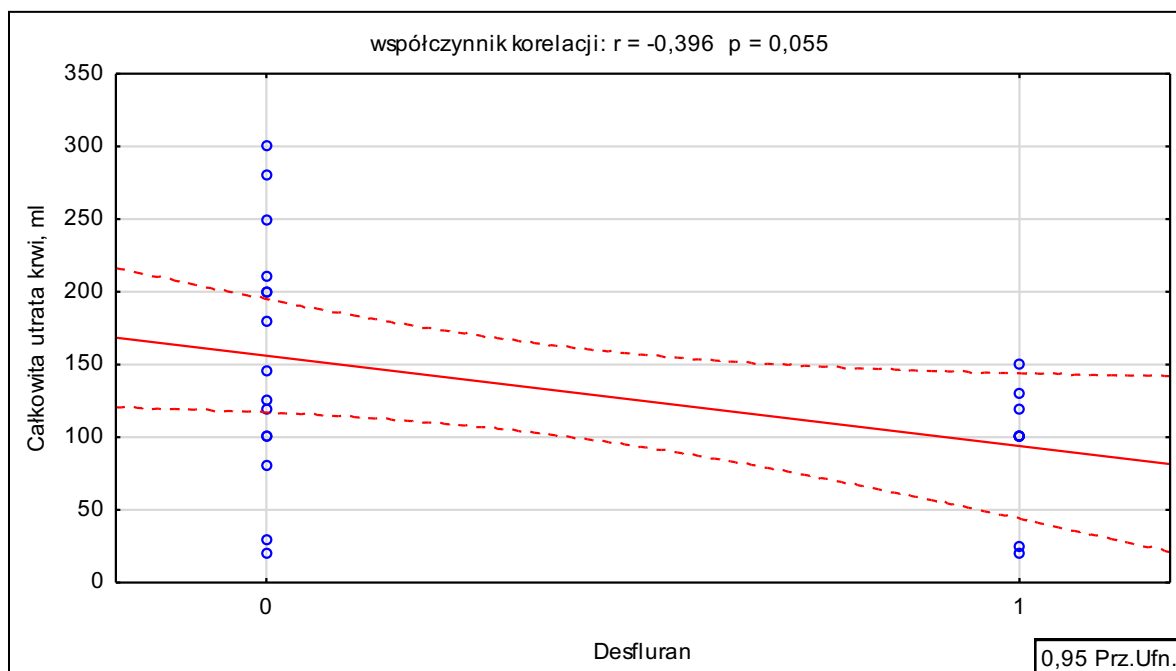


Rycina 74. Wykres średnich wartości całkowitej utraty krwi dla grupy K znieczulanych sewofluranem ( $t = 2,243$  i  $p = 0,046$ ).

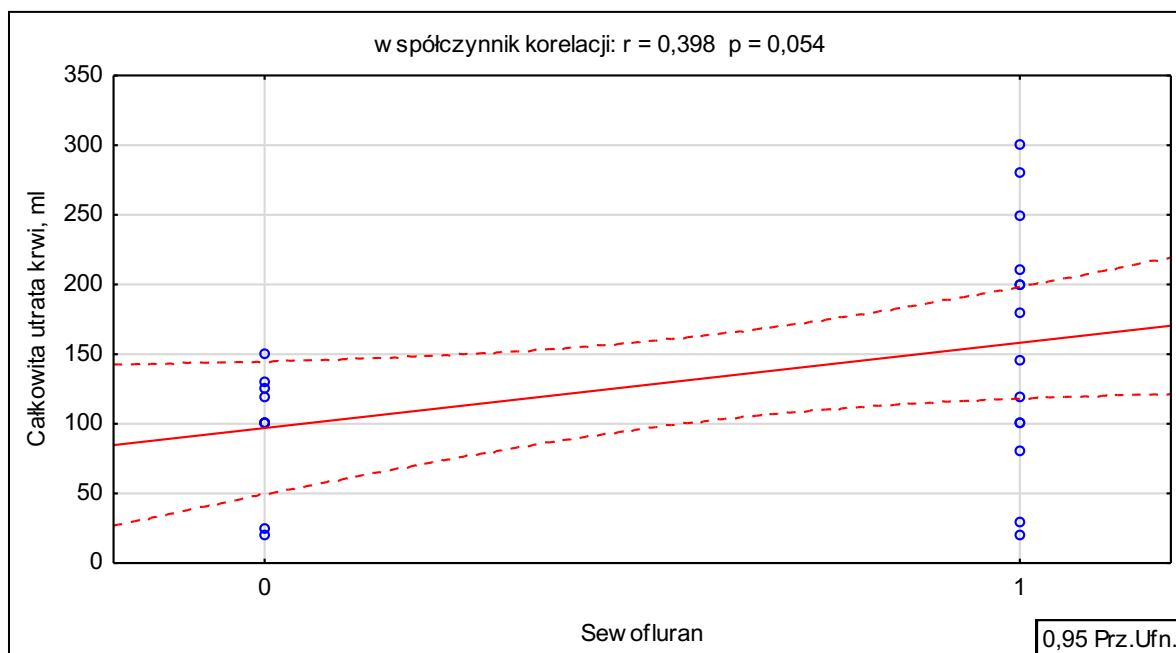


Rycina 75. Wykres korelacji liniowej – utrata krwi w ml/min w grupie Z znieczulanych sewofluranem,

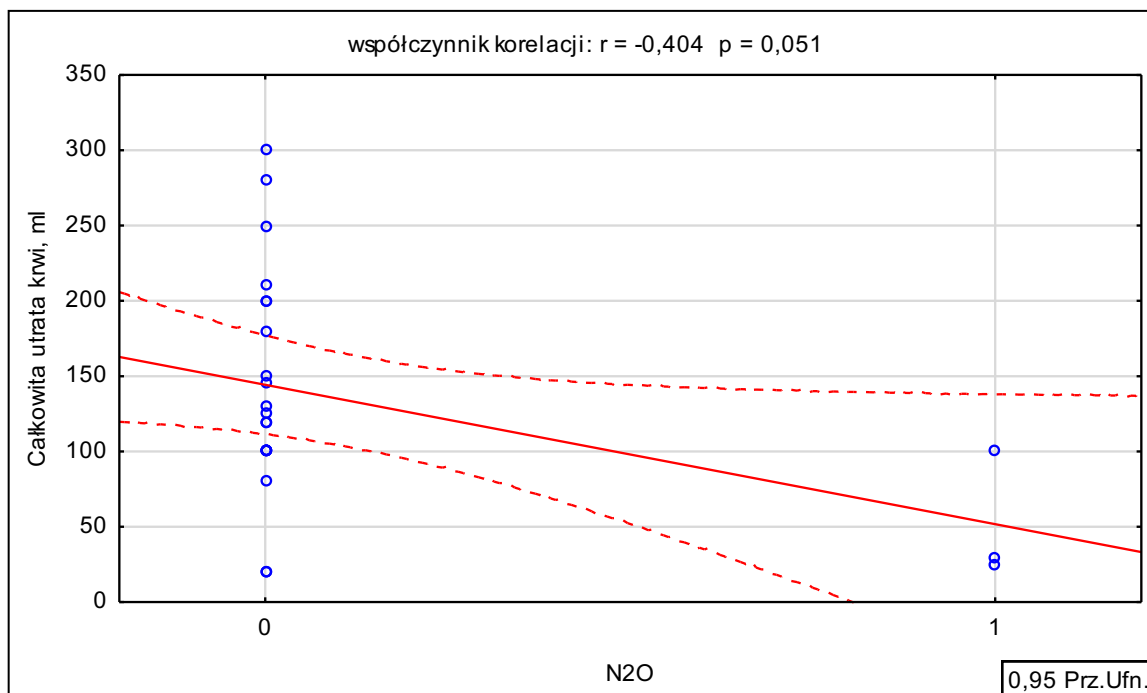
Na granicy istotności statystycznej znalazły się wyniki wszystkich anestetyków wziewnych w grupie C (ryc. 76-78).



Rycina 76. Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie C znieczulanych desfluranem.

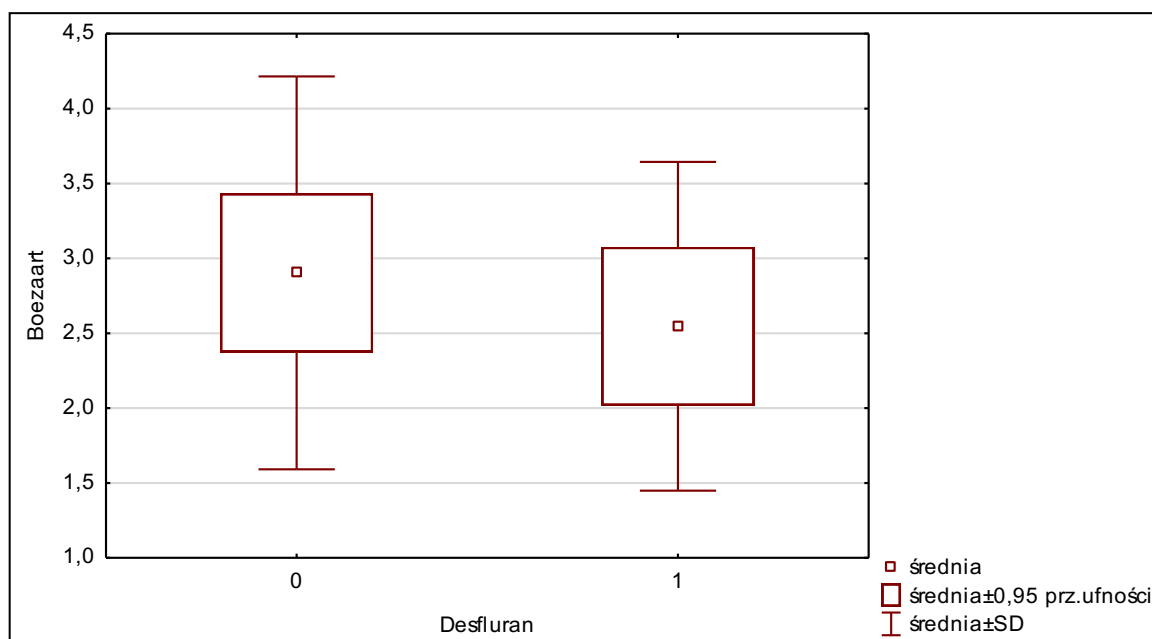


Rycina 77. Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie C znieczulanych sewofluranem.

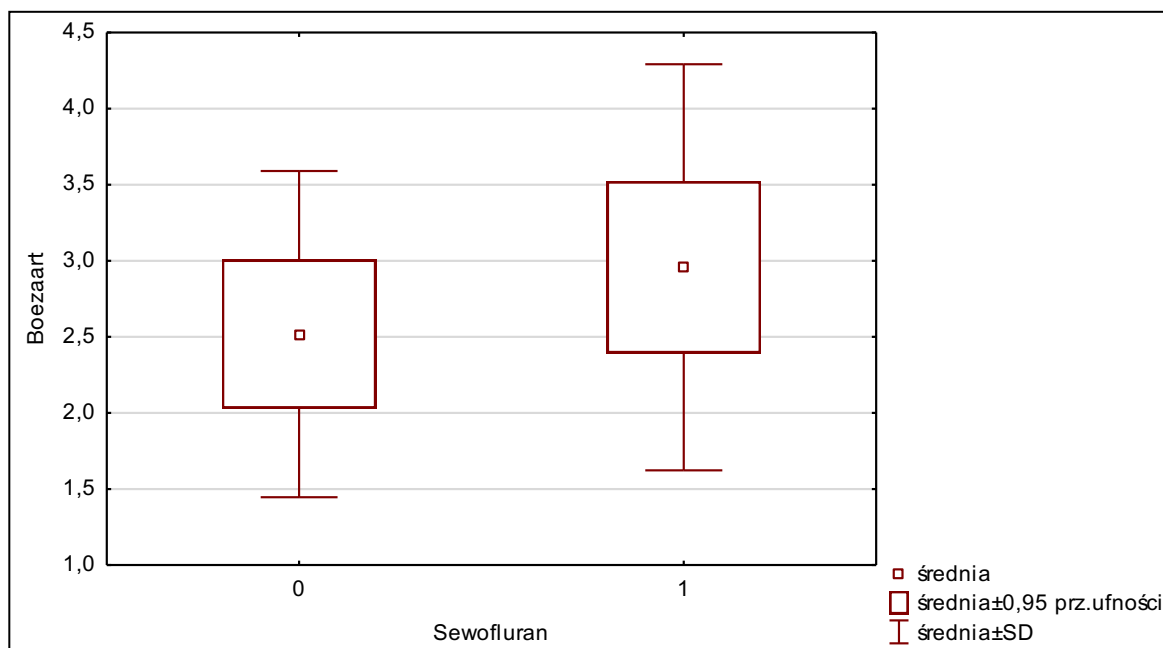


Rycina 78. Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie C znieczulanych podtlenkiem azotu.

Oceniono, czy rodzaj zastosowanego anestetyku wziewnego ma wpływ na ocenę przejrzystości pola operacyjnego podczas operacji zatok w skali Boezaarta. Analizując pacjentów z podziałem na tych, którzy otrzymali desfluran, a sewofluran, nie uzyskano różnicy w przejrzystości pola operacyjnego (ryc. 79 i 80).



Rycina 79. Wykres średnich wartości w skali Boezaarta w całej kohorcie znieczulanych desfluranem ( $t = 0,963$  i  $p = 0,341$ ).



Rycina 80. Wykres średnich wartości w skali Boezaarta w całej kohorcie znieczulanych sewofluranem ( $t = 0,963$  i  $p = 0,341$ ).

### 5.3. Porównanie dolegliwości w skali SNOT-22 przed i po zabiegu pomiędzy grupami.

Oceniając związek pomiędzy wykonaną operacją a objawami PZZP, porównano średnie wyniki skali SNOT-22 przed i po zabiegu pomiędzy grupami. W tym celu wykorzystano test  $t$ -Studenta. Uzyskano zmniejszenie objawów PZZP mierzone wynikiem ogólnym SNOT-22 ( $p = 0,001$ ) w każdej z badanych grup.

Uzyskano poprawę wszystkich poszczególnych objawów uwzględnionych w ankiecie SNOT-22 po operacji w grupie C i Z. W grupie K poprawie uległo 21 z 22 objawów poza zawrotami głowy ( $p = 0,198$ ). Wyniki istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym w tabelach, które zostały przedstawione w tabelach 10, 11 i 12.

Tabela 10. Porównanie wyników subiektywnych dolegliwości mierzonych w skali SNOT-22 przed i po operacji dla grupy C.

| Grupa C                            | średnia         |              | ± SD | p     |
|------------------------------------|-----------------|--------------|------|-------|
|                                    | [przed] SNOT-22 | [po] SNOT-22 |      |       |
| Potrzeba wydmuchania nosa          | 3,04            | 0,96         | 0,95 | 0,000 |
| Kichanie                           | 1,78            | 0,70         | 1,08 | 0,001 |
| Wodnisty wyciek z nosa             | 2,43            | 0,57         | 1,10 | 0,000 |
| Kaszel                             | 1,78            | 0,52         | 1,17 | 0,001 |
| Katar tylny                        | 2,65            | 0,83         | 1,35 | 0,000 |
| Gęsta wydzielina w jamie nosa      | 2,78            | 1,00         | 1,07 | 0,000 |
| Uczucie pełności uszu              | 1,57            | 0,35         | 1,10 | 0,000 |
| Zawroty głowy                      | 1,26            | 0,17         | 1,19 | 0,003 |
| Ból/rozpieranie uszu               | 0,96            | 0,04         | 0,69 | 0,000 |
| Ból twarzy/rozpieranie             | 2,35            | 0,30         | 1,23 | 0,000 |
| Trudności w zasypianiu             | 1,70            | 0,30         | 0,89 | 0,000 |
| Budzenie w nocy                    | 1,74            | 0,22         | 1,14 | 0,000 |
| Obniżona jakość snu                | 2,00            | 0,30         | 1,26 | 0,000 |
| Budzenie się zmęczonym             | 2,26            | 0,26         | 1,18 | 0,000 |
| Zmęczenie podczas dnia             | 2,04            | 0,39         | 1,00 | 0,000 |
| Obniżona produktywność             | 2,04            | 0,39         | 1,07 | 0,000 |
| Obniżona koncentracja              | 2,04            | 0,13         | 1,04 | 0,000 |
| Smutek                             | 1,83            | 0,22         | 1,21 | 0,000 |
| Irytacja                           | 2,09            | 0,35         | 1,22 | 0,000 |
| Zawstydzenie swoimi objawami       | 1,17            | 0,13         | 0,81 | 0,000 |
| Brak węchu/smaku                   | 2,78            | 0,48         | 1,27 | 0,000 |
| Blokada i niedrożność jamy nosowej | 2,91            | 0,26         | 1,13 | 0,000 |

Tabela 11. Porównanie wyników subiektywnych dolegliwości mierzonych w skali SNOT-22 przed i po operacji dla grupy Z.

| Grupa Z                            | średnia         |              | ± SD | p     |
|------------------------------------|-----------------|--------------|------|-------|
|                                    | [przed] SNOT-22 | [po] SNOT-22 |      |       |
| Potrzeba wydmuchania nosa          | 3,00            | 1,05         | 1,08 | 0,000 |
| Kichanie                           | 1,91            | 0,27         | 0,93 | 0,000 |
| Wodnisty wyciek z nosa             | 2,36            | 0,18         | 1,16 | 0,000 |
| Kaszel                             | 2,00            | 0,55         | 1,21 | 0,000 |
| Katar tylny                        | 2,64            | 0,86         | 1,27 | 0,000 |
| Gęsta wydzielina w jamie nosa      | 2,73            | 0,64         | 1,17 | 0,000 |
| Uczucie pełności uszu              | 1,59            | 0,14         | 1,02 | 0,000 |
| Zawroty głowy                      | 1,23            | 0,27         | 1,03 | 0,004 |
| Ból/rozpieranie uszu               | 0,77            | 0,05         | 0,55 | 0,000 |
| Ból twarzy/rozpieranie             | 2,23            | 0,23         | 1,11 | 0,000 |
| Trudności w zasypianiu             | 1,32            | 0,36         | 0,78 | 0,000 |
| Budzenie w nocy                    | 1,41            | 0,55         | 0,99 | 0,006 |
| Obniżona jakość snu                | 1,50            | 0,45         | 0,83 | 0,000 |
| Budzenie się zmęczonym             | 1,82            | 0,45         | 1,01 | 0,000 |
| Zmęczenie podczas dnia             | 1,91            | 0,45         | 1,17 | 0,000 |
| Obniżona produktywność             | 2,05            | 0,45         | 1,14 | 0,000 |
| Obniżona koncentracja              | 2,05            | 0,45         | 0,85 | 0,000 |
| Smutek                             | 1,41            | 0,14         | 0,87 | 0,000 |
| Irytacja                           | 2,00            | 0,27         | 1,05 | 0,000 |
| Zawstydzenie swoimi objawami       | 1,82            | 0,14         | 1,19 | 0,000 |
| Brak węchu/smaku                   | 2,41            | 0,55         | 1,18 | 0,000 |
| Blokada i niedrożność jamy nosowej | 3,23            | 0,59         | 0,83 | 0,000 |

Tabela 12. Porównanie wyników subiektywnych dolegliwości mierzonych w skali SNOT-22 przed i po operacji dla grupy K.

| Grupa K                            | średnia         |              | ± SD | p     |
|------------------------------------|-----------------|--------------|------|-------|
|                                    | [przed] SNOT-22 | [po] SNOT-22 |      |       |
| Potrzeba wydmuchania nosa          | 3,15            | 1,08         | 0,83 | 0,000 |
| Kichanie                           | 2,23            | 0,77         | 1,27 | 0,007 |
| Wodnisty wyciek z nosa             | 2,08            | 0,54         | 1,08 | 0,001 |
| Kaszel                             | 2,00            | 0,69         | 0,76 | 0,000 |
| Katar tylny                        | 3,75            | 1,38         | 0,65 | 0,000 |
| Gęsta wydzielina w jamie nosa      | 3,50            | 1,08         | 0,73 | 0,000 |
| Uczucie pełności uszu              | 1,92            | 0,23         | 0,98 | 0,000 |
| Zawroty głowy                      | 0,92            | 0,31         | 1,18 | 0,198 |
| Ból/rozpieranie uszu               | 1,38            | 0,23         | 1,03 | 0,009 |
| Ból twarzy/rozpieranie             | 2,00            | 0,38         | 0,79 | 0,000 |
| Trudności w zasypianiu             | 2,54            | 0,62         | 1,39 | 0,002 |
| Budzenie w nocy                    | 2,46            | 0,62         | 1,16 | 0,000 |
| Obniżona jakość snu                | 2,08            | 0,46         | 1,26 | 0,003 |
| Budzenie się zmęczonym             | 2,31            | 0,54         | 1,16 | 0,001 |
| Zmęczenie podczas dnia             | 2,00            | 0,46         | 1,03 | 0,001 |
| Obniżona produktywność             | 1,92            | 0,46         | 1,04 | 0,002 |
| Obniżona koncentracja              | 1,92            | 0,31         | 0,86 | 0,000 |
| Smutek                             | 1,31            | 0,38         | 1,00 | 0,027 |
| Irytacja                           | 1,62            | 0,08         | 0,71 | 0,000 |
| Zawstydzenie swoimi objawami       | 1,85            | 0,15         | 0,99 | 0,000 |
| Brak węchu/smaku                   | 2,38            | 0,46         | 1,42 | 0,002 |
| Blokada i niedrożność jamy nosowej | 3,62            | 0,92         | 0,96 | 0,000 |

Dodatkowo, porównano wyniki ankiety SNOT-22 po operacji pomiędzy grupami. Podczas porównania grupy C i Z, wykazano korzystny wpływ irygacji 22°C 0,9% roztworem NaCl na zmniejszenie kichania ( $p = 0,022$ ) oraz nasilenia wodnistego wycieku z nosa ( $p = 0,007$ ). Jednocześnie wykazano przewagę 50°C 0,9 % roztworu NaCl na poprawę koncentracji ( $p = 0,016$ ) oraz udrożnienie jamy nosowej ( $p = 0,025$ ). Szczegółowe wyniki analizy zaprezentowane zostały w tabeli 13. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Tabela 13. Porównanie zmiany wyniku pooperacyjnej ankiety SNOT-22 pomiędzy grupą C a Z.

|                                    | średnia - Grupa C | średnia - Grupa Z | różnica  | p     |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|-------|
|                                    | [po] SNOT-22      | [po] SNOT-22      | średnich |       |
| Potrzeba wydmuchania nosa          | 0,957             | 1,045             | -0,089   | 0,646 |
| Kichanie                           | 0,696             | 0,273             | 0,423    | 0,022 |
| Wodnisty wyciek z nosa             | 0,565             | 0,182             | 0,383    | 0,007 |
| Kaszel                             | 0,522             | 0,545             | -0,024   | 0,910 |
| Katar tylny                        | 0,826             | 0,864             | -0,038   | 0,861 |
| Gęsta wydzielina w nosie           | 1,000             | 0,636             | 0,364    | 0,089 |
| Uczucie pełności uszu              | 0,348             | 0,136             | 0,211    | 0,145 |
| Zawroty głowy                      | 0,174             | 0,273             | -0,099   | 0,560 |
| Ból/rozpieranie uszu               | 0,043             | 0,045             | -0,002   | 0,975 |
| Ból twarzy/rozpieranie             | 0,304             | 0,227             | 0,077    | 0,608 |
| Trudności w zasypianiu             | 0,304             | 0,364             | -0,059   | 0,708 |
| Budzenie w nocy                    | 0,217             | 0,545             | -0,328   | 0,055 |
| Obniżona jakość snu                | 0,304             | 0,455             | -0,150   | 0,418 |
| Budzenie się zmęczonym             | 0,261             | 0,455             | -0,194   | 0,183 |
| Zmęczenie podczas dnia             | 0,391             | 0,455             | -0,063   | 0,701 |
| Obniżona produktywność             | 0,391             | 0,455             | -0,063   | 0,751 |
| Obniżona koncentracja              | 0,130             | 0,455             | -0,324   | 0,016 |
| Smutek                             | 0,217             | 0,136             | 0,081    | 0,489 |
| Irytacja                           | 0,348             | 0,273             | 0,075    | 0,678 |
| Zawstydzienie swoimi objawami      | 0,130             | 0,136             | -0,006   | 0,961 |
| Brak węchu/smaku                   | 0,435             | 0,545             | -0,111   | 0,615 |
| Blokada i niedrożność jamy nosowej | 0,261             | 0,591             | -0,330   | 0,025 |

Porównując grupy C i K, wykazano korzystny wpływ irygacji 50°C 0,9% roztworem NaCl na zmniejszenie kataru tylnego ( $p = 0,018$ ) i drożność jamy nosowej ( $p = 0,001$ ), co przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Porównanie zmiany wyniku pooperacyjnej ankiety SNOT-22 pomiędzy grupą C a K.

|                                    | średnia - Grupa C | średnia - Grupa K | różnica  | p            |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|--------------|
|                                    | [po] SNOT-22      | [po] SNOT-22      | średnich |              |
| Potrzeba wydmuchania nosa          | 0,957             | 1,077             | -0,120   | 0,561        |
| Kichanie                           | 0,696             | 0,769             | -0,074   | 0,779        |
| Wodnisty wyciek z nosa             | 0,565             | 0,538             | 0,027    | 0,881        |
| Kaszel                             | 0,522             | 0,692             | -0,171   | 0,457        |
| Katar tylny                        | <b>0,826</b>      | <b>1,385</b>      | -0,559   | <b>0,018</b> |
| Gęsta wydzielina w jamie nosa      | 1,000             | 1,077             | -0,077   | 0,721        |
| Uczucie pełności uszu              | 0,348             | 0,231             | 0,117    | 0,528        |
| Zawroty głowy                      | 0,174             | 0,308             | -0,134   | 0,522        |
| Ból/rozpieranie uszu               | 0,043             | 0,231             | -0,187   | 0,091        |
| Ból twarzy/rozpieranie             | 0,304             | 0,385             | -0,080   | 0,672        |
| Trudności w zasypianiu             | 0,304             | 0,615             | -0,311   | 0,140        |
| Budzenie w nocy                    | 0,217             | 0,615             | -0,398   | 0,052        |
| Obniżona jakość snu                | 0,304             | 0,462             | -0,157   | 0,412        |
| Budzenie się zmęczonym             | 0,261             | 0,538             | -0,278   | 0,143        |
| Zmęczenie podczas dnia             | 0,391             | 0,462             | -0,070   | 0,721        |
| Obniżona produktywność             | 0,391             | 0,462             | -0,070   | 0,721        |
| Obniżona koncentracja              | 0,130             | 0,308             | -0,177   | 0,208        |
| Smutek                             | 0,217             | 0,385             | -0,167   | 0,295        |
| Irytacja                           | 0,348             | 0,077             | 0,271    | 0,162        |
| Zawstydzenie swoimi objawami       | 0,130             | 0,154             | -0,023   | 0,851        |
| Brak węchu/smaku                   | 0,435             | 0,462             | -0,027   | 0,901        |
| Blokada i niedrożność jamy nosowej | <b>0,261</b>      | <b>0,923</b>      | -0,662   | <b>0,001</b> |

Porównując grupy Z do K, wykazano korzystne działanie irygacji 22°C roztworem NaCl na zmniejszenie kichania ( $p = 0,029$ ), wodnistej wycieku z nosa ( $p = 0,028$ ) i kataru tylnego ( $p = 0,027$ ), co przedstawiono w tabeli 15. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono kolorem czerwonym.

Tabela 15. Porównanie zmiany wyniku pooperacyjnej ankiety SNOT-22 pomiędzy grupą Z a K.

|                                    | średnia - Grupa Z | średnia - Grupa K | różnica  |       |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|----------|-------|
|                                    | [po] SNOT-22      | [po] SNOT-22      | średnich | p     |
| Potrzeba wydmuchania nosa          | 1,045             | 1,077             | -0,031   | 0,898 |
| Kichanie                           | 0,273             | 0,769             | -0,497   | 0,029 |
| Wodnisty wyciek z nosa             | 0,182             | 0,538             | -0,357   | 0,028 |
| Kaszel                             | 0,545             | 0,692             | -0,147   | 0,553 |
| Katar tylny                        | 0,864             | 1,385             | -0,521   | 0,027 |
| Gęsta wydzielina w jamie nosa      | 0,636             | 1,077             | -0,441   | 0,062 |
| Uczucie pełności uszu              | 0,136             | 0,231             | -0,094   | 0,489 |
| Zawroty głowy                      | 0,273             | 0,308             | -0,035   | 0,896 |
| Ból/rozpieranie uszu               | 0,045             | 0,231             | -0,185   | 0,101 |
| Ból twarzy/rozpieranie             | 0,227             | 0,385             | -0,157   | 0,334 |
| Trudności w zasypianiu             | 0,364             | 0,615             | -0,252   | 0,280 |
| Budzenie w nocy                    | 0,545             | 0,615             | -0,070   | 0,748 |
| Obniżona jakość snu                | 0,455             | 0,462             | -0,007   | 0,974 |
| Budzenie się zmęczonym             | 0,455             | 0,538             | -0,084   | 0,676 |
| Zmęczenie podczas dnia             | 0,455             | 0,462             | -0,007   | 0,969 |
| Obniżona produktywność             | 0,455             | 0,462             | -0,007   | 0,976 |
| Obniżona koncentracja              | 0,455             | 0,308             | 0,147    | 0,406 |
| Smutek                             | 0,136             | 0,385             | -0,248   | 0,096 |
| Irytacja                           | 0,273             | 0,077             | 0,196    | 0,242 |
| Zawstydzienie swoimi objawami      | 0,136             | 0,154             | -0,017   | 0,910 |
| Brak węchu/smaku                   | 0,545             | 0,462             | 0,084    | 0,764 |
| Blokada i niedrożność jamy nosowej | 0,591             | 0,923             | -0,332   | 0,098 |

## Rozdział 6.

### Dyskusja

Operacje endoskopowe stały się krokiem milowym w terapii PZZP, ze względu na odtworzenie fizjologicznego drenażu wydzieliny i odtworzeniu transportu śluzoworzęskowego wraz z udrożnieniem naturalnych ujść zatok (121). Obecnie FESS jest uznawany za metodę pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, które nie reaguje na terapię farmakologiczną. Jednakże ograniczona przestrzeń operacyjna, obecność zapalnie zmienionej błony śluzowej oraz intensywne unaczynienie mogą prowadzić do znacznego krwawienia śródoperacyjnego, co w konsekwencji pogarsza widoczność pola operacyjnego. Nadmierne krwawienie nie tylko znacząco wydłuża operację, ale prowadzi do narastającej frustracji chirurga, która może przyczyniać się do wykonywania etapów operacji w wypełnionej krwią jamie nosa co zwiększa ryzyko komplikacji.

Potencjalne powikłania związane z endoskopową chirurgią zatok można ogólnie podzielić na pięć głównych kategorii (173):

1. Ogólnoustrojowe, obejmujące między innymi sepsę oraz stany gorączkowe oraz wysiękowe zapalenie ucha środkowego.
2. Ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień mózgu, odma wewnątrzczaszkowa oraz uszkodzenia nerwów czaszkowych w tym niedoczulica nerwu podoczodołowego, kakosmia, anosmia.
3. Oczodołowe, do których zalicza się m.in. krwiak oczodołu, odmę oczodołową (pneumorbit) oraz łzawienie (epiphora).
4. Naczyniowe, obejmujące krwawienia śródoperacyjne z tętnic: klinowo-podniebiennej, sitowych oraz szyjnej wewnętrznej. Krwawienie z nosa po usunięciu tamponady również zaliczane jest do tej kategorii.
5. Uszkodzenie kostnej podstawy czaszki z płynotokiem mózgowo-rdzeniowym.

Do poważnych powikłań zalicza się wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, zapalenie opon mózgowych, krwotok i urazy oczodołu (174). Częstości występowania tych powikłań są różne, a ich zakres waha się od 0% do prawie 2% (175). Mimo wysokiego wskaźnika sukcesu terapeutycznego po operacji, u 10–15% pacjentów poddanych FESS przeprowadzana jest operacja rewizyjna (176). Często uważa się, że zabieg rewizyjny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze względu na zmianę anatomii i blizny (177). W drugiej połowie lat 90. XX wieku do techniki endoskopowej chirurgii zatok przynosowych wprowadzono systemy nawigacji obrazowej. W dostępnej literaturze retrospektywnej jedynie jedna analiza oparta na

serii przypadków wykazała statystycznie istotną redukcję liczby powikłań związanych z zastosowaniem systemu nawigacyjnego (178), natomiast cztery inne badania nie potwierdziły istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia powikłań (179–182). W badaniu przeprowadzonym przez Kringsa i wsp. (183), odnotowano niemal 60% wyższe ryzyko wystąpienia poważnych powikłań w grupie pacjentów operowanych z wykorzystaniem neuronawigacji. Autorzy podkreślili, że wynik ten może wynikać z faktu, iż systemy nawigacyjne są częściej stosowane w przypadkach bardziej zaawansowanych – zarówno pod względem rozległości zmian chorobowych, jak i skomplikowanej anatomii – a także z tendencji do nadmiernego polegania na technologii, co może prowadzić do fałszywego poczucia bezpieczeństwa.

Ramakrishnan (184) w retrospektywnej analizie z lat 2003-2007 określił udział procentowy poważnych powikłań śródoperacyjnych podczas endoskopowych operacji zatok przynosowych u 62 823 pacjentów. Całkowity wskaźnik groźnych powikłań wyniósł 1,00% (wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego 0,17%; uszkodzenie oczodołu 0,07%; krwotok wymagający transfuzji krwi 0,76%). Brak odpowiedniego wglądu do jam nosa prowadzi do częstszego stosowania odsysania, co zwiększa ryzyko urazu tkanek oraz może skutkować powikłaniami takimi jak bliznowacenie, zrosty pooperacyjne i nawroty choroby (185). Nawet w przypadku doświadczonych chirurgów i anestezjologów zwiększone krwawienie może wiązać się z ryzykiem powikłań, podkreślając znaczenie skutecznych metod kontroli hemostazy (186). W niniejszym badaniu nie wystąpiły wyżej wymienione powikłania.

Istnieje wiele metod redukcji krwawienia jednak każda z nich wiąże się z potencjalnymi skutkami ubocznymi. Celem badania było określenie czy irygacja śródoperacyjna roztworem 0,9% NaCl o temperaturze 50°C zmniejsza krwawienie śródoperacyjne i poprawia przejrzystość pola operacyjnego podczas endoskopowej operacji zatok przynosowych. Metoda ta może stanowić tani i skuteczny sposób usprawnienia hemostazy w trakcie zabiegu. Skuteczna kontrola krwawienia pozostaje więc kluczowym aspektem zapewniającym optymalne warunki chirurgiczne.

W tym celu zaplanowano przejrzysty model badawczy w którym jednolite grupy pacjentów poddano działaniu roztworu płuczącego o różnych temperaturach. W piśmiennictwie prowadzona jest szeroka dyskusja na temat optymalnego składu i temperatury roztworu irygującego.

W 2005 roku Kim i wsp. (187) przeprowadził badanie na hodowlach ludzkich komórek nabłonka nosa, eksponując je na wodę demineralizowaną oraz roztwory chlorku sodu

o stężeniach: hipotonicznym 0,3%, izotonicznym 0,9% i hipertonicznym 3%. W grupie poddanej działaniu wody demineralizowanej komórki nabłonka nosa uległy poważnym uszkodzeniom, integralność międzykomórkowa została zniszczona a całkowita liczba komórek zawierających rzęski znacząco się zmniejszyła. W grupie poddanej działaniu 0,3% roztworu NaCl komórki nabłonka nosa uległy umiarkowanym uszkodzeniom wraz ze zmniejszeniem całkowitej liczby komórek zawierających rzęski. W grupie poddanej działaniu 0,9% roztworu NaCl nabłonek był pokryty prawidłowymi i nieuszkodzonymi rzęskami z zachowaniem integralności międzykomórkowej. Po zastosowaniu 3% roztworu NaCl w miejscach komórek wydzielniczych pojawiły się nieliczne ubytki, jednak integralność międzykomórkowa została zachowana. Autorzy potwierdzili, że komórki poddane działaniu wody demineralizowanej lub hipotonicznego roztworu NaCl ulegały umiarkowanym do ciężkich uszkodzeniom, natomiast ludzki nabłonek jamy nosowej eksponowany na izotoniczny roztwór NaCl sodu pozostawał nieuszkodzony. W związku z tym w niniejszym badaniu zdecydowano się na zastosowanie irygacji 0,9% roztworem NaCl.

Dotychczas przeprowadzono jedno badanie eksperymentalne na zwierzętach oceniające zmiany histologiczne błony śluzowej zatok po irygacji ciepłą wodą. Stanger i Thomsen (167) wykorzystali 24 króliki, które podzielono na 12 grup. Po dożylnym znieczuleniu zwierząt pentobarbitalem, zaintubowaniu ich, umieszczono je w pozycji bocznej z uniesioną tylną częścią ciała, aby zapobiec aspiracji płynu do dróg oddechowych.

W pierwszej fazie badania dwa króliki poddano irygacji wodą o temperaturze 40, 44, 48, 52, 55, 56 i 60°C. W drugiej fazie badania kolejne dwa króliki były irygowane wodą o temperaturze 44, 46, 48, 50, 52 i 54°C. Temperaturę oraz stronę nosa poddawaną irygacji ustalano losowo. Irygację prowadzono przez 5 minut, a po kolejnych 5 minutach zwierzęta uśmiercano. Analizie poddano zmiany morfologiczne, takie jak zwężenie światła przewodów nosowych, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zastój krwi, wynaczynienie erytrocytów oraz martwicę nabłonka, po uprzednim utrwaleniu preparatów w 10% buforowanej formalinie fosforanowej.

Po irygacji wodą o temperaturze 40–44°C nie zaobserwowano znaczących zmian. Błona śluzowa jamy nosowej była zachowana, bez cech zwężenia światła. Struktury naczyniowe pozostały nienaruszone i nie stwierdzono wynaczynienia erytrocytów. Zarówno nabłonek wielowarstwowy płaski w najbardziej przedniej części nosa, jak i nabłonek wielorzędowy walcowaty w częściach oddechowych jamy nosowej wydawały się niezmienione. W grupie poddanej działaniu wody o temperaturze 46°C wystąpiły jedynie niewielkie zmiany.

Rozszerzenie naczyń krwionośnych stwierdzono przy temperaturze 48°C lub wyższej. Od tej temperatury zaobserwowano również obrzęk błony śluzowej, prowadzący do późniejszego zwężenia światła przewodów nosowych. U królików narażonych na temperatury 50°C i wyższe zaobserwowano niewielkie rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz zastój krwi po przeciwnej stronie nosa. Poważne zmiany, w tym martwicę nabłonka, stwierdzono jedynie w grupach poddanych działaniu temperatury 52°C lub wyższej. Po wodą o temperaturze 56°C stwierdzono wyraźne zmniejszenie światła jamy nosowej, wypełnienie naczyń krwionośnych erytrocytami, dezintegrację nabłonka walcowatego z fragmentacją i zagęszczeniem cytoplazmy z oddzieleniem nabłonka od podścieliska a miejscami jego całkowity brak. W najbardziej przedniej części nosa nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący wykazywał podobne zmiany, w tym fragmentację, zagęszczenie cytoplazmy i obecność jąder pyknotycznych.

Wyniki badania wskazują, że efekt hemostatyczny irygacji ciepłą wodą w przypadku krwawienia z nosa może wynikać z obrzęku i zwężenia światła przewodów nosowych, rozszerzenia naczyń krwionośnych błony śluzowej, oczyszczenia jamy nosowej ze skrzepów krwi (167). Ograniczeniem badania Stangera i Thomsena jest używanie wody zamiast 0,9% roztworu chlorku sodu, co jak przedstawiono wyżej, mogło uszkadzać błonę śluzową.

W poniższej dysertacji potwierdzono korzyści związane z zastosowaniem 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50°C. Analiza wykazała istotnie mniejsze krwawienie, gdy zastosowano 0,9% roztwór NaCl o temperaturze 50°C, mierzone w całkowitej objętości utraconej krwi między grupą C i Z oraz C i K. Dodatkowo, przejrzystość pola operacyjnego była istotnie lepsza w grupie C w porównaniu do grupy Z i kontrolnej. Rodzaj temperatury roztworu nie wpływał na czas operacji. Zaawansowanie zmian zapalnych w TK zatok ocenianych skalą Lund-Mackay oraz obecność polipów nosa są dodatkowym czynnikiem nasilającym krwawienie. Jednocześnie, obecność polipów nie była związana z pogorszeniem widoczności pola operacyjnego ocenianego w skali Boezaarta. Podaż leków przeciwzakrzepowych nie wpłynęła na krwawienie i przejrzystość pola operacyjnego. Wszyscy pacjenci odczuli zmniejszenie dolegliwości związanych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych ocenianych w kwestionariuszu SNOT-22.

Dotychczas nie oceniano ilościowego i jakościowego wpływu śródoperacyjnego płukania jamy nosa ciepłym i zimnym izotonicznym roztworem NaCl podczas endoskopowych operacji zatok przynosowych w Polsce, mimo, że w innych gałęziach chirurgii takie postępowanie ma udowodnione korzyści (188). Spośród 59 osób wyszczególniono trzy grupy, badaną C – irygowaną 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C, grupę Z – irygowaną 0,9%

roztworem NaCl o temperaturze 22°C oraz grupę K – grupę nie poddaną irygacji zatok podczas interwencji chirurgicznej. Grupa kontrolna obejmowała pacjentów, u których nie wykonywano irygacji jamy nosowej. Jej włączenie pozwoliło ocenić, czy obserwowane zmiany w grupach badawczych wynikały z samej procedury płukania, czy też były niezależne od interwencji. Badane grupy były jednorodne pod względem płci ( $p = 0,886$ ), spożywania alkoholu ( $p = 0,572$ ) i obecności polipów w jamie nosowej ( $p = 0,418$ ). W grupie Z znajdowało się trzykrotnie więcej osób już wcześniej operowanych w obrębie jam nosa, jednak grupy nie różniły się istotnie między sobą ( $p = 0,141$ ). Alergiczny nieżyty nosa dominowała w grupie C, podczas obecność astmy oskrzelowej odnotowano u 2 pacjentów w grupie C i 3 w grupie Z. Nietolerancja na NLPZ-y występowała odpowiednio u 4 pacjentów w grupie C, 3 w grupie Z i 2 w grupie K.

Zastosowanie 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50°C powoduje rozszerzenie naczyń i obrzęk błony śluzowej nosa bez jej martwicy. Powstały obrzęk wywołuje mechaniczny ucisk naczyń, co ogranicza krwawienie i wspomaga proces krzepnięcia (189). Dodatkowo, ciepły roztwór redukuje powstawanie mgły w polu operacyjnym, poprawiając widoczność (167).

Al-Ississ i wsp. (190) porównali efekt irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 48°C z 20°C u pacjentów poddanych endoskopowej operacji zatok oraz rynoseptoplastyce. Wyniki wskazały na istotne zmniejszenie utraty krwi w grupie 48°C (201,43ml) w porównaniu do grupy otrzymującej roztwór o temperaturze 20°C (257,34 ml;  $p < 0,05$ ). W odniesieniu do oceny przejrzystości pola operacyjnego w skali Boezaarta, niższy stopień odnotowano w grupie 48°C, natomiast wyższy w grupie 20°C. Wyniki w skali Boezaarta 1 i 2 były częściej obserwowane w grupie 48°C (odpowiednio 24% i 56%) niż w grupie 20°C (0% i 48%). Z kolei wyniki 3 i 4 w skali Boezaarta częściej występowały w grupie 20°C (40% i 12%) niż w grupie 48°C (20% i 0%). Istotnie statystycznie różnice ( $p < 0,05$ ) między grupami odnotowano dla wyników 1, 3 i 4 w skali Boezaarta, natomiast dla wyników 2 i 5 w skali Boezaarta nie stwierdzono istotnych różnic ( $p > 0,05$ ). Co istotne, wyniku 5 w skali Boezaarta nie stwierdzono w obu grupach, podobnie jak w niniejszym badaniu. Podobnie jak Al-Ississ (190), w rozprawie odnotowano redukcję krwawienia w polu operacyjnym przy zastosowaniu 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50°C w porównaniu do 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 22°C NaCl i braku irygacji. Al-Ississ zastosował tamponadę nosogardła z gazików zabezpieczając tym samym pacjenta przed połknięciem krwi, zaś objętość nasiąkniętych gazików po zakończeniu operacji wliczył do całkowitej utraty krwi, w badaniu własnym po zakończeniu operacji odsysano zalegającą krew z gardła dolnego i nosogardła. Al-Ississ (190) nie przedstawił w swojej pracy

szczegółów na temat sposobu znieczulenia ogólnego. W obu grupach do utrzymania MABP na poziomie 50-60 mmHg, wykorzystywano nitroglicerynę i labetalol. Podobnie w przedstawionej pracy, nie zaobserwowano różnic w MABP pomiędzy grupami, jednak wartość SBP ciśnienia tętniczego była istotnie wyższa w grupie Z w porównaniu do C o 6,9 mmHg ( $p = 0,022$ ) i o 11,3 mmHg w porównaniu do grupy K ( $p = 0,002$ ). W doświadczeniu Al-Ississa (190) długość zabiegu była istotnie dłuższa w grupie 20°C (92,66 min) w porównaniu do grupy 48°C (83,34 min) ( $p < 0,05$ ).

Różnice w otrzymanych wynikach pomiędzy badaniem Al-Ississa (190) i własnej analizie można tłumaczyć bardziej wyselekcjonowanym doбором pacjentów przez Al-Issisa (190) pod względem wieku (zakwalifikowano pacjentów w przedziale wiekowym od 28-58 roku życia) i wykluczeniu pacjentów po uprzednich zabiegach wewnątrznosowych. Ponadto, w niniejszej pracy nie stosowano adrenaliny w postaci sączków donosowych, co może odpowiadać za różnice w objętości utraconej krwi i długości zabiegu. Z dodatku adrenaliny zrezygnowano świadomie po to, aby ograniczyć ogólnoustrojowy wpływ adrenaliny i możliwość podwyższenia wartości ciśnienia systemowego. Al-Ississ (190) zastosował miejscową adrenalinę w rozcieńczeniu 1:100 000, aplikowaną w postaci sączków donosowych przed rozpoczęciem operacji. Dodatkowo autorzy nie określili procentowego udziału poszczególnych rodzajów operacji w każdej grupie, co utrudnia ocenę, czy w grupie 20°C nie przeważały zabiegi rynoseptoplastyczne, które zazwyczaj wiążą się z mniejszym krwawieniem. Poza tym, nie wyszczególniono przyczyn operacji zatok w tym nie podano ilu pacjentów w każdej grupie chorowało na PZZPzP. Choć w badaniu Al-Ississ i wsp. (190) zastosowano losowy przydział pacjentów do grup za pomocą kopert, brak jednoznacznej informacji dotyczącej stopnia zaślepienia uczestników i chirurga co do użytego roztworu NaCl co pozostaje istotnym ograniczeniem badania. Zaślepienie temperatury wykorzystywanego roztworu płuczącego jest trudnością metodyczną pojawiającą się w wielu badaniach. W autorskim badaniu, przydział pacjentów do danej grupy wynikał z rzutu monetą, natomiast warunki w sali operacyjnej uniemożliwiły zaślepienie temperatury względem operatora.

Badanie Gan'a i wsp. (191) wykazało, że zastosowanie irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 49°C podczas operacji zatok zmniejsza wielkość krwawienia śródoperacyjnego w porównywaniu do irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 18°C o 70,7 ml (191,6 ml vs. 262,3 ml), a także nasilenie krwawienia w ml min o 0,4 ml/min ( $1,7 \pm 1,1$  ml/min w vs.  $2,3 \pm 1,0$  ml/min,  $p = 0,02$ ). Nie uzyskano różnicy podczas porównywania wpływu irygacji roztworami o temperaturach 48°C i 18°C na przejrzystość pola operacyjnego. Po

wyszczególnieniu operacji trwających ponad 2 godziny widoczność pola operacyjnego była lepsza (oceniana w skali Boezaarta) w grupie irygowanej 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 49°C w porównaniu do irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 18°C ( $1,2 \pm 0,4$  vs.  $1,6 \pm 0,6$ ,  $p = 0,04$ ).

Podsumowując, wyższa temperatura 0,9% roztworu NaCl redukowałą całkowitą objętość utraconej krwi wraz z nasileniem krwawienia w ml/min. Temperatura roztworu irygacyjnego nie wpływała na przejrzystość pola operacyjnego w przypadkach operacji trwających poniżej 120 minut. Im dłuższy zabieg operacyjny tym większa prawdopodobieństwo wychłodzenia pacjenta i względnego rozcieńczenia czynników krzepnięcia co może prowadzić do zwiększenia krwawienia w polu operacyjnym i wyższej punktacji w skali Boezaarta. W takiej sytuacji efekt płukania pola operacyjnego ciepłym roztworem NaCl może być wyraźniej zaznaczony niż w przypadku krótszych zabiegów. Według Gan i wsp. (191) potrzeba około dwóch godzin, do ujawnienia się hemostatycznego efektu płynu irygacyjnego o temperaturze 49°C NaCl przy zastosowanej w badaniu objętości i częstotliwości.

Prezentowany materiał trudno porównać do badania Gan'a i wsp. (191). Różnice w obserwacjach mogą wynikać z metodyki przeprowadzonych badań. Odmienne było ułożenie pacjentów i przygotowanie przedoperacyjne – w niniejszej rozprawie, wszyscy pacjenci leżeli na stole operacyjnym bez uniesionego wezgłowia, zaś w pracy Gan'a (191) zastosowano odwróconą pozycję Trendelenburga z uniesieniem głowy o 15°. Uniesienie głowy pod kątem 20°C powoduje redukcję przepływu krwi w błonie śluzowej nosa o 38,3% a tym samym poprawia widoczność podczas FESS (192). Gan i wsp. (191) zastosował na 7 dni przed operacją podaż systemową prednizolonu w dawce 20 mg z antybiotykiem - amoksycyliną z kwasem klawulanowym, co w analizie własnej stanowiło kryterium wyłączające. Doustne sterydy podawane przedoperacyjnie zmniejszają całkowitą utratę krwi o 28 ml (193). W badaniu Iftikhar i wsp. (194) podaż systemowa glikokortykosteroidów przedoperacyjnie u pacjentów z polipami nosa wiązała się ze zmniejszeniem całkowitej objętości utraconej krwi śródoperacyjnie.

W prezentowanym materiale tylko jeden pacjent z grupy Z i stwierdzonymi polipami nosa był operowany ponad dwie godziny, uniemożliwiło to analizę całkowitej objętości utraconej krwi jak i przejrzystości pola operacyjnego po przekroczeniu 120 minut. W badaniu Gan'a (191) do znieczulenia ogólnego wykorzystywano propofol, desfluran i remifentanyl uzyskując średnie ciśnienie tętnicze w granicach 75 mmHg. W badaniu własnym do znieczulenia pacjentów wykorzystano także sewofluran i fentanyl z uzyskaniem podobnego

wynikiem MABP. Odsetek pacjentów z polipami nosa w badaniu Gan'a (191) był wyższy w grupie otrzymującej 0,9% roztwór NaCl o temperaturze 18°C w porównaniu do grupy, w której stosowano roztwór o temperaturze 49°C (odpowiednio 71,0% vs. 51,6%, w analizie własnej odpowiednio 54,1% vs. 40,9%). Wyniki analizy własnej wykazały, że obecność polipów w jamie nosa zwiększa całkowitą objętość utraconej krwi ( $p = 0,001$ , ryc. 53). Dane (195) wskazują na nasilenie krwawienia i pogorszenia widoczności pola operacyjnego u pacjentów z polipami nosa najpewniej wskutek większego unaczynienia i nasilenia stanu zapalnego. Przewaga pacjentów z obecnością PZZPzP w grupie irygowanej 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 18°C w badaniu Gan'a (191) może odpowiadać za zwiększenie całkowitej objętości utraconej krwi.

Następna przyczyna różnicy w wynikach własnych i Gan'a (191) może wynikać z odmiennych metod setonowania nosogardła. Gan i wsp. (191) umieszczali setony z gąbek chirurgicznych Merocel® w nosogardle i nie przedstawili jednoznacznych informacji czy uwzględniono objętość krwi wchłoniętej przez gąbki chirurgiczne do całkowitej objętości utraconej krwi.

Do tamponady mogą być wykorzystane gaziki lub gąbki chirurgiczne z utlenionej celulozy lub z polialkoholu winylowego. W zależności od rodzaju i wielkości materiały te mają różną pojemność chłonną. W pracy własnej, celem uniknięcia niedoszacowania wyników nie zastosowano tamponad w obrębie nosogardła, jednak po operacji odsysano krew z nosogardła i gardła dolnego z pomocą ssaka próżniowego. Tak przyjęte postępowanie wynikało z przyjętych procedur bloku operacyjnego.

Do zalet eksperymentu Gana (191) należało wykorzystanie medycznego podgrzewacza płynów, co zapewniało stałą temperaturę roztworów wykorzystywanych do irygacji (z maksymalnym odchyleniem  $\pm 2^\circ\text{C}$ ), oraz uwzględnienie udziału drugiego, nieoperującego chirurga, który oceniał przejrzystość pola operacyjnego w skali Boezaarta. Miało to na celu ograniczenie błędu wynikającego z subiektywnej oceny krwawienia przez badacza (191). Ponadto, temperatura służąca do irygacji była nieznaną zarówno dla operatora jak i dla pacjenta aż do czasu zakończenia badania, co stanowiło ograniczenie w badaniu własnym. Protokół przedstawionej rozprawy nie uwzględniał powyższych elementów, co wynikało z ograniczeń funkcjonowania bloku operacyjnego, wydaje się jednak, że wymienione różnice w metodyce badań nie rzutują na obiektywność uzyskanych wyników.

W analizie własnej jak i u Shehaty i wsp. (186) uzyskano podobne wyniki dotyczące całkowitej objętości utraconej krwi i przejrzystości pola operacyjnego stosując śródoperacyjną

irygację jamy nosowej 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C i o temperaturze 25°C. Niemniej Shehata dodatkowo analizował wpływ kwasu traneksamowego jako dodatku do płynu irygacyjnego na całkowitą objętość utraconej krwi i przejrzystość pola operacyjnego podczas FESS. Całkowita objętość utraconej krwi u Shehata (186) pomiędzy grupą irygowaną TXA a 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C była porównywalna, istotną różnicę odnotowano przy irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 25°C, ponieważ całkowita objętość utraconej krwi w porównaniu do dwóch poprzednich wzrosła o ok. 60 ml. Nie wykazał istotnych różnic między grupą otrzymującą TXA a 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C NaCl pod względem przejrzystości pola operacyjnego – średni wynik Boezaarta wynosił odpowiednio  $1,92 \pm 0,64$  oraz  $1,96 \pm 0,67$ . Natomiast w grupie kontrolnej wynik w skali Boezaarta ten był istotnie wyższy ( $2,64 \pm 0,67$ ,  $p = 0,0003$ ), co odpowiadało gorszej widoczności podczas zastosowania 0,9% NaCl o temperaturze pokojowej. Uzyskane przez Shehata (186) wyniki są korzystniejsze niż wyniki własne, gdzie w Grupie C wynik w skali Boezaarta wynosił  $2,2 \pm 0,9$  a w Grupie Z  $3,4 \pm 1,3$ .

Ponadto w grupach poddanych irygacji TXA i 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C czas trwania zabiegu był istotnie krótszy w porównaniu do grupy kontrolnej o około 10 minut ( $p = 0,0002$ ). Efekty stosowania TXA jak i 50 stopni poprawiały warunki operacyjne co przyczyniało się do większej satysfakcji chirurga z operacji, co nie było przedmiotem badania w analizie własnej.

Porównanie badań jest utrudnione ze względu na brak informacji dotyczącej dokładnych odstępów czasowych i objętości stosowanego roztworu irygacyjnego. Różnicami w całkowitej objętości utraconej krwi i przejrzystości pola operacyjnego pomiędzy przedstawianym badaniem a wynikami własnymi mogą wynikać z różnych środków wykorzystywanych do utrzymania MABP. Indukcję znieczulenia przeprowadzana była w pracy Shehata (185) propofolem i lidokainą, a podtrzymana izofluranem. Średnie ciśnienie tętnicze stabilizowano w zakresie 60–70 mmHg, przy użyciu nitrogliceryny we wlewie dożylnym, nie odnotowano istotnych różnic wartości MABP między grupami. W analizie własnej, wartości MABP mieściły się w przedziale 62–87 mmHg i nie różniły się istotnie między grupami, co pozwala wykluczyć wpływ MABP na nasilenie krwawienia w analizowanych grupach. Jednakże izofluran może zwiększać prędkość przepływu krwi w mięśniach nawet trzykrotnie, co w konsekwencji nasila perfuzję błony śluzowej nosa i zwiększa krwawienie śródoperacyjne (192). Podobnie nitrogliceryna, rozszerza naczynia krwionośne zmniejszając średnie ciśnienie tętnicze i skutkuje wywołaniem odruchowej tachykardii (193). Zastosowanie przez Shehata (186) lidokainy dożylnie, na co wskazują doświadczenia Moeen'a (193) mogło zmniejszyć

krwawienie śródoperacyjnego, poprawić widoczność pola operacyjnego, obniżyć MABP i HR i tym samym przeciwdziałać działaniu izofluranu i nitrogliceryny.

Zaletą w badaniu Shehata (186) jest ocena całkowitej objętości utraconej krwi przez niezależnego obserwatora operacji - anesteziologa znieczulającego pacjenta. Anesteziolog szacował całkowitą objętość utraconej krwi na podstawie liczby nasiąkniętych krwią setonów umieszczonych w nosogardle, których pojemność chłonną obliczano na podstawie oszacowanej zdolności wchłaniania krwi. Dodatkowo uwzględniano objętość krwi zgromadzonej w butelkach ssących po odjęciu objętości użytego płynu irygacyjnego. Widoczność pola operacyjnego oceniał operujący chirurg w skali Boezaarta, nie znając rodzaju stosowanego roztworu. Minimalizowało to ryzyko stronniczości i nie wpływało na zależność uzyskanych wyników, co stanowiło ograniczenie w badaniu własnym. Wadą powyższego postępowania może być niedoszacowanie orientacyjnej objętości krwi znajdującej się w setonach używanych do tamponady nosogardła, dlatego w badaniu własnym celowo zrezygnowano z ich użycia.

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy badania stwierdzili, że zastosowanie roztworu NaCl podgrzanego do 50°C jak i TXA może optymalizować warunki operacyjne poprawiając widoczność pola zabiegowego. Z perspektywy ekonomicznej wydaje się, że stosowanie irygacji 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50, tak jak w wynikach pracy doktorskiej, stanowi tani i bezpieczny środek służący do ograniczenia krwawienia i poprawy przebiegu operacji.

Wyniki uzyskane przeze mnie są spójne częściowo z wnioskami z metaanalizy Ranforda i wsp. (196) który wskazał, że zastosowanie 0,9% roztworu NaCl o wyższej temperaturze w porównaniu do roztworu o temperaturze pokojowej podczas endoskopowej operacji zatok ograniczyło krwawienie o 20% (średnio 56,41 ml) oraz skróciło czas operacji o 9,02 minuty ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowa analiza podgrup, przeprowadzona po wykluczeniu badania Al-Ississa (190) w którym zastosowano miejscowo adrenalinę, nie wykazała statystycznie istotnego skrócenia czasu operacji, podobnie jak w badaniu własnym. Potwierdza to istotny wpływ miejscowych środków wazokonstrykcyjnych na ograniczenie krwawienia śródoperacyjnego. W pracy własnej, większość pacjentów grupy C miała operację ukończoną w ciągu 60 minut przy stosunkowo mniejszym krwawieniu w porównaniu do grupy Z i K. Czas operacji połowy pacjentów z grupy Z przekroczył 60 minut. Badanie własne wykazało istotną korelację między wynikiem w skali Boezaarta, czasem trwania operacji a utratą krwi (w ml) przy wartości  $p < 0,05$ .

Procedura płukania jam nosa w trzech badaniach przebiegała podobnie. Al-Ississ i wsp. (190) przeprowadzał irygację donosową, stosując 20 ml 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 48°C co 10 minut przez cały czas trwania operacji. Gan i wsp. (191) wykonywał irygację nosa w ciągu 5 minut od rozpoczęcia zabiegu, początkowo irygując 20 ml 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 49°C, a następnie kontynuowali podawanie tej samej objętości co 10 minut aż do zakończenia operacji. Shehata i wsp. (186) również stosował irygację donosową, używając 20 ml 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50°C, ale nie określili ilości irygacji ani odstępów czasowych. W badaniu własnym używano strzykawek o objętości 20 ml, a irygację przeprowadzana minimum 3 razy, co 10 minut trwania operacji. Ranford (196) w metaanalizie nie odnotował żadnych działań niepożądanych ani powikłań związanych ze śródoperacyjnym stosowaniem 0,9% roztworu NaCl, tak samo jak w analizie własnej. Jednakże warto zaznaczyć, że w żadnym z analizowanych badań nie przeprowadzono systematycznej obserwacji pacjentów po operacji, co ogranicza możliwość pełnej oceny bezpieczeństwa tej metody.

Wibisono (197) w przeglądzie systematycznym porównał skuteczność irygacji ciepłym roztworem NaCl oraz stosowaniem TXA miejscowo oraz dożylnie w kontrolowaniu krwawienia podczas FESS. Przejrzystość pola operacyjnego ocenianego w skali Boezaarta była znacząco lepsza w przypadku zastosowania „ciepłego” roztworu NaCl ( $p < 0,0002$ ), dożylna i miejscowa podażą ( $p < 0,00001$ ) w porównaniu do NaCl w temperaturze pokojowej. W autorskiej analizie nie podawano śródoperacyjnie środków przeciwkrwotocznych. Zastosowanie kwasu traneksamowego w ograniczeniu krwawienia podczas operacji zatok przynosowych wymaga dalszych, szczegółowych badań.

Altafa i wsp. (198) porównywał wpływ śródoperacyjnej irygacji roztworami 0,9% NaCl o temperaturze 50°C i temperaturze pokojowej na przejrzystość pola operacyjnego, czas trwania zabiegu oraz całkowitą objętość utraconej krwi. Badanie objęło pacjentów z obustronnymi zmianami zapalnymi zatok i polipami. Jego wyniki wskazały na poprawę warunków operacyjnych podczas irygacji 0,9% roztworem NaCl podgrzany do 50°C co znalazło odzwierciedlenie w niższym wyniku w skali Boezaarta w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio  $2,23 \pm 0,72$  vs.  $3,43 \pm 0,72$ ,  $p < 0,001$ ); skróconym trwaniem operacji (24,87 vs 36,13 min,  $p = 0,004$ ); oraz zredukowaniu całkowitej utraty krwi (odpowiednio  $221,83 \pm 24,97$  ml vs.  $265,67 \pm 25,76$  ml,  $p < 0,001$ ). Autorzy wskazali na silną korelację między wynikiem Boezaarta, czasem trwania operacji i objętością utraconej krwi, podkreślając, że wszystkie trzy parametry uległy znaczącej poprawie w grupie stosującej ciepły 0,9% roztwór NaCl. Wyniki własne w odniesieniu do badania Altafa (198) przedstawiają podobny wynik,

gdzie wykazano silną korelację pomiędzy całkowitą utratą krwi, czasem operacji i skalą Boezaarta w Grupie C i Z. Chociaż liczebność pacjentów w obu badaniach jest podobna, limitem w badaniu Alfata (198) jest brak zdefiniowana nasilenia zmian zapalnych w skali Lund-Mackay ani Lund-Kennedy, nie sprecyzowano również czy pomiędzy tymi grupami były istotne różnice statystyczne w wyżej wymienionych skalach, dodatkowo nie podano czy środki anestetyczne użyte w obu grupach były takie same.

Al-Quadah (199) w podwójnie zaślepionym, prospektywnym randomizowanym badaniu, porównywał wpływ śródoperacyjnego płukania jam nosa 0,9% roztworem NaCl i 0,9% roztworem NaCl z dodatkiem adrenaliny (1:100 000) na przejrzystość pola operacyjnego w skali Boezaarta, zadowolenia chirurga z warunków operacyjnych oraz utratę krwi z analizą wpływu wymienionych czynników na parametry hemodynamiczne pacjenta podczas FESS. Nie stwierdził istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem przejrzystości pola operacyjnego (ocenianej w skali Boezaarta), satysfakcji operatora (ocenianej w skali numerycznej) oraz całkowitej objętości utraty krwi. Tę samą analizę zawęził do pacjentów z wynikiem równym lub większym 12 w skali LMS. W tej grupie chorych płukanie pola operacyjnego roztworem z dodatkiem adrenaliny wiązało się ze zmniejszeniem objętości utraconej krwi w porównaniu do irygacji 0,9% roztworem NaCl ( $95 \pm 26$  ml vs.  $125 \pm 31$  ml,  $p = 0,006$ ). Nie stwierdzono różnic w wyniku w skali Boezaarta i wyniku satysfakcji chirurga. Grupy nie różniły się pod względem średniej wartości tętna i średniego ciśnienia tętniczego. Porównanie i interpretacja wyników Al-Quadah'a (199) do własnych jest utrudnione, przez różnice metodyczne w obu pracach. Autor (199) zastosował dodatek adrenaliny do roztworu irygacyjnego, nie przedstawił temperatury roztworu irygacyjnego, nie ujawnił przedziałów czasowych pomiędzy irygacjami.

Krwawienie w polu operacyjnym jest związane z wieloma czynnikami. W metaanalizie i przeglądzie literatury dotyczącej metod osiągnięcia hemostazy w endoskopowej chirurgii zatok, Khosla i wsp. (200) ustalili, że adrenalina stosowana miejscowo wykazuje skuteczność hemostatyczną w FESS, przewyższając pod tym względem placebo. Analizując wpływ tych metod w odniesieniu do wieku, płci, masy ciała, wyjściowego ciśnienia tętniczego krwi oraz stopnia zaawansowania zapalenia zatok, zaobserwowano porównywalne zmniejszenie utraty krwi i skrócenie czasu operacji w grupie, w której adrenalina podana była w sączkach donosowych i wstrzykiwana podśluzówkowo w boczną ścianę jamy nosowej. Tym samym Khosla (200) nie stwierdził, aby określona forma stosowania adrenaliny – sączki a iniekcja podśluzówkowa w boczną ścianę jamy nosa – była skuteczniejsza w kontekście ograniczenia

krwawienia w polu operacyjnym. Podanie adrenaliny podśluzówkowo zwiększa śródoperacyjne wahania ciśnienia tętniczego i częstości serca. Ponadto wywołuje zależne od dawki wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Adrenalina jest nieselektywną katecholaminą, który oddziałuje na wszystkie receptory adrenergiczne, w tym na podtypy  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$ . Przy niskim stężeniu w osoczu, adrenalina preferencyjnie wiąże się z  $\beta_2$ -adrenoreceptorami naczyniowymi, które charakteryzują się wysokim powinowactwem, co prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, obniżenia systemowego oporu naczyniowego, zwiększenia kurczliwości serca oraz redystrybucji krwi do krążenia mięśniowego i wątrobowego, przy minimalnym wpływie na średnie ciśnienie tętnicze. Pomimo zwiększenia kurczliwości serca, ciśnienie tętnicze nie ulega znacznym zmianom ze względu na zmniejszenie oporu naczyniowego wynikające z aktywacji  $\beta_2$ -adrenoreceptorów. Wraz ze wzrostem stężenia adrenaliny receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, które mają niższe powinowactwo, również zaczynają się z nią wiązać, co osłabia rozszerzające naczynia działanie  $\beta_2$ -adrenoreceptorów. Przy wysokim stężeniu adrenaliny aktywowane są receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, co prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych, zwiększenia oporu naczyniowego oraz wzrostu ciśnienia tętniczego (201). Chociaż wydaje się, że miejscowa podaż adrenaliny jest bezpieczniejsza, Panda (202) oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wykorzystania sączków nasączonych adrenaliną wykazał, że zastosowanie sączków z wyższym stężeniem adrenaliny (200 mg/ml) poprawia widoczność pola operacyjnego oraz ogranicza utratę krwi w porównaniu do niższego stężenia (20 mg/ml). Kosztem zastosowania wyższych stężeń było częstsze podawanie leków hipotensyjnych w celu opanowania śródoperacyjnego wzrostu ciśnienia tętniczego oraz utrzymania odpowiedniego MABP. Odmienne wyniki uzyskał Moshaver (203) porównując stężenia adrenaliny odpowiednio 10 mg/ml z 20 mg/ml na przejrzystość pola operacyjnego i parametry hemodynamiczne od 1 do 5 minuty od podania leku (203). Znaczące zmiany hemodynamiczne zaobserwowano w pierwszej i drugiej minucie po podaniu bardziej stężonego roztworu, gdzie odnotowano wzrost HR, SBP, DPB i MABP ( $p < 0,001$ ). Wartości normalizowały się od trzeciej minuty wracając do wyjściowych w piątej minucie. Pomędzy grupami nie zaobserwowano różnic w objętości utraconej krwi jak i w ocenie krwawienia w skali Boezaarta ( $p = 0,25$ ).

Podsumowując, większość powikłań miejscowo podanej adrenaliny wystąpiło, gdy zastosowano duże dawki lub gdy zastosowano ją z innymi środkami zwężającymi naczynia u osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (204). W niniejszym badaniu zrezygnowano z użycia sączków nasączonych roztworem adrenaliny, aby wyeliminować ich

wpływ na ocenę całkowitej objętości utraconej krwi oraz przejrzystości pola operacyjnego podczas irygacji zatok przynosowych 0,9% roztworem NaCl.

Skala Lund-Mackay jest obiektywnym narzędziem służącym do oceny zaawansowania zapalenia zatok w tomografii komputerowej i wskazań do FESS. Wykazano ścisłą korelację wyniku skali LMS z nasileniem objawów klinicznych i nasileniem krwawienia śródoperacyjnego (205). Nasilenie krwawienia zwiększa konieczność usuwania krwi z jam nosa co potencjalnie może zwiększać urazy śródoperacyjne, co potencjalnie zwiększa dalsze krwawienie. W analizie własnej, uzyskano istotną korelację pomiędzy wynikiem w skali LMS a krwawieniem śródoperacyjnym w całej kohorcie jak i w poszczególnych grupach. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy obecnością polipów a zaawansowaniem zmian zapalnych w LMS. Mortuaire (205) wykazał współzależność pomiędzy wielkością polipów ocenianą w skali Lildholdt'a (206), LMS a krwawieniem podczas pierwotnego FESS. Tych obserwacji nie potwierdzono u pacjentów, u których wykonywano zabiegi rewizyjne. Prawdopodobnie wynika to z przekształcenia budowy błony śluzowej zatok w formę bardziej włóknistą, co następuje po pierwszej ingerencji chirurgicznej. Z kolei Oki (207) wykazał, że reoperacja wiąże się z dodatkową utratą 49,1 ml krwi a wzrost wyniku w skali Lund-Mackay z 5 do 14 powoduje dodatkową utratę o 73 ml krwi.

W niniejszym badaniu, obecność polipów wiązała się z większą całkowitą utratą krwi w grupie Z, co jest zgodne z obserwacjami Al-Ississa (190) i Gan'a (191). Porównując czy istnieje zależność pomiędzy obecnością polipów z nasileniem krwawienia, oceniono również wpływ polipów nosa na przejrzystość pola operacyjnego. W badaniu własnym nie potwierdzono znaczenia by temperatury płynu irygacyjnego miał wpływ na przejrzystość pola operacyjnego u pacjentów z polipami nosa przydzielonymi do grup C, Z i K. Wykazano jednocześnie tę zależność u pacjentów bez polipów nosa - irygacja ciepłym roztworem 0,9% NaCl w tej podgrupie wiązało się z lepszą widocznością w polu operacyjnym w skali Boezaarta.

W przypadku każdego pacjenta, u którego planowany jest zabieg chirurgiczny należy rozważyć korzyści z zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w kontekście jej wpływu na krwawienie. Dążenie do zminimalizowania krwawienia śródoperacyjnego nie powinno zwiększać ryzyka związanego z możliwością wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zagadnienia te są szczegółowo omawiane w wytycznych postępowania u pacjentów chirurgicznych (208), dotychczas nie opracowano ich jednak dla pacjentów u których planowane są zabiegi rynologiczne. Sargi (209) podjął próbę określenia ryzyka krwawienia u chorych podczas operacji zatok przynosowych. W tym celu porównał utratę krwi u pacjentów

u których stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową heparynami drobnocząsteczkowymi z osobami u których takiego postępowania nie prowadzono, nie stwierdzając różnic pomiędzy grupami (209). Beswick (208) w retrospektywnej analizie 2369 pacjentów, którzy przebyli operację zatok przynosowych bez profilaktyki przeciwzakrzepowej, wykazał że u 4 (0,17%) pacjentów którzy nie otrzymali profilaktyki obserwowano objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (3 z zakrzepicą żył głębokich oraz 1 z zakrzepicą żył głębokich i płucną). Ryzyko wystąpienia epizodu zakrzepowego istotnie wzrastało przy wyniku  $\geq 8$  w skali Capriniego oraz przy operacji trwającej powyżej 45 minut.

Ryzyko sercowo-naczyniowe u wszystkich pacjentów w analizie własnej oceniano w skali Capriniego.

Podsumowując powyższe obserwacje, można zauważyć, że skuteczność ograniczania śródoperacyjnego krwawienia w chirurgii endoskopowej zatok przynosowych zależy od wielu czynników – zarówno tych związanych z samą techniką operacyjną, jak i ze stosowanymi środkami farmakologicznymi oraz indywidualnymi cechami pacjenta. Zarówno temperatura płynów irygacyjnych, obecność polipów, stopień zaawansowania zmian zapalnych w skali LMS, jak i zastosowanie określonych anestetyków czy środków wazokonstrykcyjnych mogą wpływać na cały przebieg zabiegu oraz wyniki hemostatyczne.

Analiza wyników z własnego badania oraz danych literaturowych podkreśla, że brak jednoznacznych rekomendacji co do optymalnej strategii postępowania wynika z dużej liczby czynników zakłócających i różnic metodycznych pomiędzy poszczególnymi pracami. Należy więc dążyć do indywidualizacji leczenia oraz ostrożnego interpretowania uzyskanych rezultatów, mając na uwadze zarówno dążenie do maksymalnej kontroli krwawienia, jak i minimalizacji ryzyka powikłań ogólnoustrojowych.

Znaczenie ma także właściwe monitorowanie parametrów hemodynamicznych w trakcie operacji oraz kompleksowa ocena czynników ryzyka przedoperacyjnego, co może przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa chorych i przewidywalności efektów zabiegu.

W zależności od uzyskanej punktacji włączano profilaktykę mechaniczną lub farmakologiczną. W analizie własnej zweryfikowano wpływ podania enoksaparyny przedoperacyjnie na całkowitą utratę krwi oraz na krwawienie oceniane w ml/min w każdej z grup. Spośród analizowanych pacjentów, mniejszość 27/59 (45,8%) osób otrzymywała lek przeciwzakrzepowy w dawce 40 mg podskórnie przed operacją zgodnie z zaleceniami producenta. Nie stwierdzono zależności pomiędzy podażą leku a utratą krwi. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy dawką enoksaparyny, masą ciała pacjentów oraz krwawieniem

śródoperacyjnym zarówno w całej kohorcie jak i w badanych grupach. Relatywnie niewielka grupa, u której stosowano heparynę drobnocząsteczkową ogranicza wnioski z tych obserwacji.

Przedoperacyjna laboratoryjna ocena hemostazy nie wykazała odchyień poza zakresy referencyjne pomiędzy grupami, choć w grupie C średnia liczba płytek krwi była wyższa o 45 tysięcy w porównaniu do grupy Z (287 tysięcy vs. 242,  $p = 0,020$ ). Lee (210) analizując pacjentów u których wykonywano FESS, ocenił związek pomiędzy wydłużonymi wynikami czasów krzepnięcia z wystąpieniem nadmiernego krwawienia śródoperacyjnego (utrata krwi powyżej 200 ml). Spośród 90 pacjentów z ujemnym wywiadem z kierunku zaburzeń krzepnięcia i przewlekłego leczenia koagulantami, u 17 (18,9%) stwierdzono wydłużone wykładniki hemostazy, z czego u 3 (17,6%) wystąpiło krwawienie. Dla porównania, krwawienie odnotowano u 5 z 73 (6,8%) z prawidłowymi wartościami czasów krzepnięcia. Chociaż częstość epizodów krwawienia była wyższa (17,6%) u pacjentów z wydłużonym czasem aPTT, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami z wydłużonym aPTT a pacjentami z prawidłowym aPTT ( $p = 0,171$ ). Z kolei w analizie Oki, wydłużenie czasu PT i INR o 1 sekundę zwiększało krwawienie o 64,9 ml (207).

Ocena wpływu sposobu znieczulenia ogólnego oraz użytych środków anestezjologicznych na krwawienie i przejrzystość pola operacyjnego nie była głównym celem pracy, zdecydowano się na ich uwzględnienie w analizie w celu dokładniejszego wyjaśnienia uzyskanych wyników. W kontekście prezentowanej pracy znieczulenie ogólne ułatwia monitorowanie i kontrolę tętna oraz średniego ciśnienia tętniczego podczas zabiegu. Oczekiwane przez operatora obniżenie średniego ciśnienia tętniczego może wpływać na perfuzję narządów w tym mózgowia. Nadmierne obniżenie perfuzji może prowadzić do zmian hipoksemicznych. Halogenowe anestetyki działają depresyjnie na układ krążenia, rozszerzają naczynia obwodowe, co w konsekwencji może nasilać krwawienie (172). Badania w literaturze naukowej nie są jednoznaczne co do rodzaju znieczulenia (dożylnie, wziewne) na nasilenie krwawienia podczas FESS. Z tego powodu uznano, że ocena rodzaju znieczulenia zastosowanych anestetyków i leków przeciwbólowych jest niezbędna dla kompleksowej analizy badanych chorych. U większości (57/59, 96,6%) badanych zastosowano znieczulenie złożone (dożylna indukcja znieczulenia, wziewne podtrzymanie znieczulenia). U dwóch pacjentów zabieg był przeprowadzony w całkowitym znieczuleniu dożylnym. Wybór środka opioidowego jak i rodzaju anestetyku wziewnego zależał od preferencji anestezjologa.

Według Wormalda (211) przeprowadzenie zabiegu w całkowitym znieczuleniu dożylnym w porównaniu do znieczulenia wziewnego wiązało się z lepszą wizualizacją pola

operacyjnego (2,80 vs. 2,21,  $p < 0,001$ ) oraz sprzyjało uzyskaniu niższych średnich wartości tętna (57,81 vs. 62,34,  $p = 0,05$ ) i średniego ciśnienia tętniczego (71,65 vs. 67,43,  $p = 0,04$ ) nie wpływając na czas trwania operacji. Analiza obejmowała chorych z PZZPzP, PZZPbP i AFRS. W badaniu własnym, przy analizowaniu całej kohorty, nie zaobserwowano różnicy w całkowitej utracie krwi, w krwawieniu w mililitrach na minutę oraz w przejrzystości pola operacyjnego w zależności od anestetyku wziewnego. W analizie podgrup zastosowanie sewofluranu w grupie Z wiązało się ze zwiększoną całkowitą utratą krwi, nie można jednak autorytatywnie stwierdzić, że wynika to z działania anestetyku wziewnego, ponieważ w grupie Z stwierdzono ogólnie większą utratę krwi. W dysertacji analizowano pacjentów zarówno z polipami jak i bez polipów; analizowana kohorta była zbliżona do tej z pracy Wormalda (211). W analizie Wormalda (211) średni wynik w skali LMS pacjentów z polipami nosa wynosił 19,3 w porównaniu do 10,7 u pacjentów bez polipów. Wynik w skali LMS dodatnio korelował z wynikiem punktacji w skali Boezaarta ( $r = 0,423$ ,  $p = 0,001$ ). W analizie własnej wynik w skali LMS dla PZZPzP wynosił 14,97 a dla PZZPbP 7,7. Wnioski z naszych analiz są porównywalne, choć pacjenci Wormalda (211) mieli bardziej zaawansowane zmiany zapalne w TK zatok w skali LMS. W badaniu Wormalda (211), chirurg znał rodzaj zastosowanego znieczulenia. W mojej pracy ta informacja została zaślepiena, co pozwoliło zmniejszyć wpływ subiektywnej oceny na przejrzystość pola operacyjnego.

W literaturze przedmiotu podnosi się korzystny wpływ remifentanylu na zmniejszenie krwawienia w polu operacyjnym (211). Jednak stosowanie tego leku często wiąże się z obniżeniem ciśnienia systemowego i bradykardią. Może to być korzystne w kontekście zmniejszenia krwawienia w polu operacyjnym, jednak nadmierna hipotensja skutkuje zmniejszeniem perfuzji narządowej i niedokrwieniem (212). Wpływ środka analgetycznego na utratę krwi i przejrzystość pola operacyjnego zbadał Manola (213). Porównując pacjentów znieczulanych remifentanylem oraz fentanylem stwierdził zmniejszenie krwawienia o 98,39 ml ( $p < 0,01$ ) a wyniku w skali Boezaarta o 1,49 ( $p < 0,001$ ) na korzyść pacjentów znieczulanych remifentanylem. W analizie własnej nie uzyskano różnicy w całkowitej utracie krwi pomiędzy pacjentami, u których stosowano fentanyl i remifentanyl. Dla utraty krwi w mililitrach na minutę, zaobserwowano redukcję krwawienia dla Grupy Z przy zastosowaniu remifentanylu o 2,38 ml/min ( $p = 0,015$ ). Interpretacja tych danych napotyka trudności z uwagi na wieloczynnikowy charakter zagadnienia oraz brak ich bezpośredniego powiązania z pierwotnym celem badania. Zmiany w profilu hemodynamicznym najprawdopodobniej nie miały wpływu na wyniki badania własnego, ponieważ średnie ciśnienie tętnicze zarówno dla

pacjentów, którzy otrzymywali sewofluran, desfluran i wyłącznie propofol utrzymywały się na poziomie 70–80 mm Hg.

W dysertacji obserwowano mniej nasilone krwawienie (w ml/min) przy zastosowaniu remifentanylu wyłącznie w grupie Z. Trudno o jednoznaczną interpretację tej obserwacji, ponieważ grupy C i Z nie różniły się między sobą pod względem zastosowania remifentanylu ( $p = 0,21$ ). *Nie można wykluczyć, że miały tu wpływ inne czynniki, które w niniejszej pracy nie badano.* Jednym z potencjalnych ograniczeń badania jest stosunkowo mała liczebność grupy badawczej, która może obniżać moc statystyczną przeprowadzonych analiz.

Chaaban (214) porównywał utratę krwi i przejrzystość pola operacyjnego u pacjentów znieczulanych propofolem i sewofluranem podczas FESS, nie stwierdzając różnic pomiędzy grupami.

Zbliżoną analizę przeprowadził Ahn i wsp. (215). Stwierdzono mniejszą całkowitą utratę krwi i poprawę przejrzystości w skali Boezaarta tylko u pacjentów, których wynik w skali Lund-Mackay wynosił co najmniej 12 ( $p < 0,01$ ). Pacjenci znieczulani wziewnie mieli niższą masę ciała ( $p = 0,048$ ) oraz wyższe średnie ciśnienie tętnicze w porównaniu do pacjentów znieczulanych propofolem ( $p = 0,008$ ).

We własnej pracy nie analizowałam tego zagadnienia. Nie ma jednak wątpliwości, że problem związku krwawienia w polu operacyjnym z rodzajem stosowanego znieczulenia jest zbyt złożony, by można go było odnieść tylko do jednego czynnika.

Yoo i wsp. (216) porównując remifentanyl w połączeniu z propofolem, sewofluranem i desfluranem nie stwierdził różnic w długości operacji endoskopowej zatok przynosowych, profilu hemodynamicznym pacjentów ani w ocenie przejrzystości pola operacyjnego. Jego badanie odznacza się jednak dużą selektywnością w doborze pacjentów: z analizy wykluczone zostały osoby z polipami nosa i z BMI  $>30$ , ponieważ obecność polipów i nadmierna masa ciała związane są a priori z większym ryzykiem krwawienia (212, 217). Śródoperacyjnie MABP utrzymywano w granicach 65 mmHg (porównywalnie do analizy własnej) a przejrzystość pola operacyjnego była oceniana w 60 minucie operacji przez chirurga nie będącego członkiem zespołu operacyjnego. Choć w przytaczanej pracy (216) nie stwierdzono związku pomiędzy doбором leków anestetycznych a przejrzystością pola operacyjnego, to przedstawione wnioski należy traktować ostrożnie, ponieważ wykluczenie pacjentów, u których średni wynik w skali Lund-Mackay wynosił 6,53 powoduje, że analiza dotyczy jedynie pacjentów z umiarkowanym stanem zapalnym zatok.

W materiale własnym pomimo stosowania leków anestetycznych o różnym wpływie na układ krążenia, średnie ciśnienie tętnicze w badanych grupach utrzymywane było w granicach

70-80 mmHg. Pacjenci nie różnili się także pod względem średniej wartości tętna oraz ciśnienia rozkurczowego, inne były tylko wartości skurczowego ciśnienia tętniczego pomiędzy grupą C i Z oraz Z i K, gdzie średnie wartości były wyższe dla grupy Z odpowiednio o 6,9 mmHg oraz 12,3 mmHg. Fakt, że nasilenie krwawienia i przejrzystość pola operacyjnego były niezależne od zastosowanych leków anestetycznych najpewniej wynika z faktu, że leki te per se nie wpływają na hemostazę. Działając na układ krążenia wpływają także na parametry hemodynamiczne które podczas znieczulenia utrzymywane są pod ścisłą kontrolą.

SNOT-22 jest powszechnie używanym kwestionariuszem do oceny jakości życia u pacjentów z PZZP, wynika to z łatwej interpretacji wyników. Umożliwia również opracowanie dalszego planu leczenia u chorych z PZZP, którzy nie reagują na maksymalną terapię farmakologiczną. Kwestionariusz SNOT-22 może posłużyć także do oceny jakości życia przed jak i po operacji, na tej podstawie informować o skuteczności leczenia operacyjnego (218).

Toma (219) zaproponował podział zaawansowania PZZP na podstawie wyniku SNOT-22 na łagodne (8-20 punktów), umiarkowane (21-50 punktów) i ciężkie (ponad 50 punktów). Zgodnie z tym podziałem, w badaniu własnym pacjenci z łagodnym PZZP stanowili 6,78%, umiarkowanym 50,85% i ciężkim 42,37%. Przedoperacyjny wynik kwestionariusza SNOT-22 dla całej kohorty wynosił  $45,05 \pm 16,43$ , zaś pooperacyjny  $10,14 \pm 4,77$  co wskazuje na zdecydowaną poprawę stanu klinicznego operowanych chorych. W dostępnej literaturze przedmiotu nie porównywano dotąd wpływu temperatury płynu irygacyjnego na pooperacyjną ocenę objawów w skali SNOT-22. Dysertacja wypełnia tę lukę. Po operacji w badanych grupach natężenie choroby zmniejszyło się a funkcjonowanie pacjentów uległo znaczącej poprawie, poza zawrotami głowy w grupie K ( $p = 0,198$ ). Obserwacje te są spójne z wynikami Saxena (220) i Prajwala (218). W pierwszej z prac (220) średni wynik SNOT-22 przed operacją wynosił  $56,93 \pm 9,61$  a po operacji zmniejszył się do  $24,90 \pm 7,96$  po 1 miesiącu. W drugiej analizie (218) poprawie uległy wszystkie zmienne poza potrzebą wydmuchania nosa, zmęczeniem i smutkiem. Wyniki Prajwala (218) dotyczące zaawansowania zmian zapalnych ocenianych w skali Lund-Mackay są zbliżone do niniejszej pracy ( $14,75 \pm 3,06$ ), mimo różnic w liczności pacjentów z polipami nosa (78,57% vs. 21,43%). W badaniu Phillipsa (221), ustępowanie objawów PZZP po operacji wiązała się głównie z ustępowaniem objawów ze strony nosa, co jest porównywalne z wynikami własnymi. Rupy i wsp. (222) wykazał znaczną redukcję nasilenia dolegliwości rozpierania uszu i twarzoczaszki, podobnie jak w niniejszym badaniu.

Wyniki badania własnego wskazują, że najbardziej doskwierającą dolegliwością przedoperacyjnie w Grupie C była potrzeba wydmuchania nosa (średnia 3,043 punktu), natomiast w grupie Z i K niedrożność jamy nosowej (odpowiednio 3,227 i 3,615 punktu). Pooperacyjnie największą poprawę uzyskano oceniając blokadę i niedrożności jamy nosowej (2,652 punktu dla grupy C i 2,636 punktu dla grupy Z) a dla grupy K kataru tylnego (2,365 punktu). Natomiast najmniejszą poprawę dla grupy C odnotowano dla zawrotów głowy (1,087 punktu), dla grupy Z budzenie się w nocy (0,864 punktu) a dla grupy K smutek (0,923 punktu). W badaniu Solanki (223), oceniającym pacjentów przed i po operacji, najbardziej nasilonym objawem była blokada nosa (4,67 punktu) a najniżej ocenionym objawem był kaszel (0,10 punktu). Maksymalna różnica między wynikami przedoperacyjnymi i pooperacyjnymi dotyczyła zablokowania/przekrwienia nosa (4,52 punktu), a najmniejsza kaszlu (0,10 punktu).

Uczucie ucisku twarzy i ból są istotnymi objawami przewlekłego zapalenia zatok. Są one następstwem zaburzeń odpływu wydzieliny a w konsekwencji jej gromadzenia się, co prowadzi do narastania ciśnienia w zatokach i pojawienia się dolegliwości bólowych. Objawy uszne są natomiast konsekwencją niedrożności trąbki słuchowej spowodowanej stanem zapalnym błony śluzowej nosogardła, co powoduje uczucie pełności w uchu lub ból (218).

Operacja zatok oprócz zmniejszenia objawów somatycznych poprawia także stan psychologiczny i emocjonalny pacjentów. Analizowana przeze mnie kohorta charakteryzowała się poprawą produktywności i koncentracji oraz mniejszym poziomem irytacji i zaniepokojenia chorobą po zabiegu. Uzyskane wyniki są porównywalne z wnioskami Laababsi . Ciekawy jest fakt, że irygacja śródoperacyjna zatok roztworem 0,9% roztworu NaCl znacząco ( $p = 0,0001$ ) usprawniała koncentrację pacjentów. Ten aspekt postępowania śródoperacyjnego jest rzadko analizowany w literaturze przedmiotu, dlatego może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań.

Dostępne badania potwierdzają skuteczność irygacji ciepłym 0,9% roztworem NaCl w redukowaniu krwawienia z jamy nosa (190) (198). Nordström (170) porównał także tę zależność w kontekście krwawienia pooperacyjnego, gojenia śluzówki jamy nosa oraz samopoczucia pacjenta po operacji. W tym celu jedną jamę nosa irygował 47°C 0,9% roztworem NaCl, w drugiej umieszczał tamponadę. Przed usunięciem tamponady uczestnicy odczuwali znacznie większy ból w tamponowanej jamie nosowej w porównaniu ze stroną, którą irygowano (VAS odpowiednio 3 vs. 1,7,  $p < 0,01$ ). Dolegliwości związane z obecnością tamponady utrzymywały się także po operacji, choć w mniejszym nasileniu, gojenie śluzówki było porównywalne

pomiędzy obiema stronami. Wyniki własnej analizy w odniesieniu do samopoczucia pacjenta są zbliżone.

W dysertacji nie analizowano wpływu temperatury roztworu irygacyjnego na jakość gojenia śluzówek, nie było to zasadniczym celem pracy. Skupienie się na głównych pytaniach badawczych pozwoliło na eksplorację innego aspektu postępowania okołoperacyjnego jakim jest wpływ temperatury roztworu płuczącego na rekonwalescencję pacjenta po zabiegu. W tym celu wykorzystano skalę SNOT-22. Wykazano istotne różnice w ocenie pooperacyjnej pomiędzy grupą C i Z, dotyczące nasilenia kichania i wodnistej wydzieliny z nosa w przypadki irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 22°C, zaś poprawę koncentracji i zmniejszenie niedrożności jamy nosa w przypadku płukania roztworem o temperaturze 50°C (tab. 13). Oceniając zależność pomiędzy temperaturą roztworu irygacyjnego z brakiem irygacji wykazano poprawę drożności nosa i zmniejszeniu uczucia spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła u pacjentów, u których stosowano ciepły roztwór płuczący (tab. 14). Wykazano, że zastosowanie irygacji roztworem o temperaturze pokojowej zwiększa korzyści pooperacyjne (zmniejszenie kichania, zmniejszenie wodnistej wycieku z nosa i kataru tylnego) w porównywaniu z pacjentami, u których nie stosowano irygacji.

W literaturze podnoszony jest związek palenia tytoniu z nasileniem objawów PZZP. Aktywne i bierne palenie papierosów jest jedną z przyczyn zaburzenia funkcji nabłonka rzęskowego wyściełającego błony śluzowe. Dzieje się to poprzez uwolnienie mediatorów zapalnych i spowolnienie częstotliwości uderzeń rzęsek, co nasila objawy PZZP (225). W badaniu Hutsona (226), palacze chorujący na PZZPzP i PZZPbP mieli bardziej nasilone dolegliwości (oceniane ankietą SNOT-22) w porównaniu do niepalących, różnica ta wynosiła 10 punktów. W badaniu własnym grupy analizowane grupy były jednorodnie pod względem spożywania wyrobów nikotynowych, nie stwierdzono różnicy pomiędzy pacjentami palącymi i niepalącymi, jeśli chodzi o kwestionariusz SNOT-22.

Niniejsza praca, mimo starannie zaplanowanej metodologii, posiada pewne ograniczenia, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników.

Po pierwsze, temperatura roztworu płuczącego była znana operatorowi, co może zwiększać subiektywność oceny krwawienia w polu operacyjnym. Należy jednak zaznaczyć, że zaślepienie tego elementu badania wiązałoby się z dużymi utrudnieniami logistycznymi wynikającymi z pragmatyki działania bloku operacyjnego. Istnieje wiele prac (186), w których

temperatura płynu irygacyjnego była znana operatorowi. W pewnym stopniu może to wpływać na ocenę, jednak wydaje się, że nie zmienia końcowych wniosków pracy.

Całkowitą utratę krwi obliczano odejmując od całkowitej objętości płynów w pojemnikach ssących objętość wykorzystanego płynu irygacyjnego. Metoda ta może wiązać się z ryzykiem błędu, ponieważ część płynów może wyciec z jamy nosowej podczas irygacji i nie zostać odessana. W celu minimalizacji tego błędu, po zakończeniu operacji pacjenci byli odsysani z zalegającego płynu z nosogardła oraz gardła dolnego. Dodatkowo, dla uniknięcia aspiracji zawartości żołądka, cewnik wkładano na ściśle określoną głębokość zależną od warunków anatomicznych pacjenta.

Kolejnym ograniczeniem jest utrzymanie stałej temperatury płynów irygacyjnych. Chociaż roztwory służące do irygacji znajdowały się w cieplarni laboratoryjnej ze stałą temperaturą 50°C, to wyjęcie płynów z urządzenia powodowało proporcjonalne zmniejszanie się temperatury roztworu. Mając świadomość tego faktu, starano się by czas ekspozycji płynów na temperaturę panującą w sali operacyjnej był możliwie krótki i płyn irygacyjny tuż po użyciu ponownie umieszczano w cieplarni laboratoryjnej. Wydaje się, że taki sposób postępowania powodował, że można przyjąć, iż temperatura płynu irygacyjnego była stała przez cały czas operacji.

Do potencjalnych ograniczeń badania należy zaliczyć stosunkowo niewielką liczebność grupy badawczej, co może wpływać na moc statystyczną analizy. Wykorzystanie kwestionariusza SNOT-22 jako głównego narzędzia oceny jakości życia niesie ze sobą ryzyko subiektywności odpowiedzi, wynikającej z indywidualnych odczuć pacjentów.

Podsumowując, zastosowanie irygacji śródoperacyjnej 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C może przyczynić się do istotnej poprawy widoczności pola operacyjnego i zmniejszenia krwawienia. Jednak potrzebne są dalsze badania w tym zakresie. Przedstawiona praca mimo swych ograniczeń może stanowić punkt wyjścia do dalszych analiz, przekładających się na lepsze wyniki pooperacyjne i komfort pacjenta po endoskopowej operacji zatok przynosowych.

## Rozdział 7.

### Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

1. Zastosowanie śródoperacyjnej irygacji 0,9% roztworem NaCl o temperaturze 50°C poprawia widoczność pola operacyjnego i redukuje śródoperacyjne krwawienie.
2. Temperatura zastosowanego roztworu irygacyjnego nie ma wpływu na czas operacji.
3. Zaawansowanie zmian zapalnych ocenianych w skali Lund-Mackay jest związane z większą utratą krwi niezależnie od temperatury użytego roztworu irygacyjnego.
4. Obecność polipów nosa przyczynia się do zwiększonej utraty krwi, ale tylko podczas analizy całej kohorty. Irygacja 0,9% roztworem NaCl o 22°C temperaturze zwiększa krwawienie śródoperacyjne.
5. Zastosowanie 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50°C poprawia widoczność pola operacyjnego w porównaniu do roztworu o temperaturze 22°C i braku irygacji.
6. Przedoperacyjne podanie enoksaparyny nie zwiększa śródoperacyjnej utraty krwi niezależnie od temperatury zastosowanego roztworu irygacyjnego lub braku irygacji.
7. Stosowanie roztworu płuczącego o temperaturze 50°C poprawia drożność nosa i koncentrację nie wpływając na inne parametry w skali SNOT-22. Zastosowanie roztworu irygacyjnego o temperaturze 22°C zmniejsza kichanie i wodnisty katar.
8. Leczenie operacyjne zmniejsza objawy przewlekłego zapalenia zatok u badanych bez względu na rodzaj użytego roztworu 0,9% NaCl. Korzyściami związanymi z zastosowaniem 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 50°C w ocenie pooperacyjnej są poprawa drożności nosa i zwiększeniem koncentracji, zaś zaletami zastosowania 0,9% roztworu NaCl o temperaturze 22°C zmniejszenie kichania oraz wodnistego kataru.

## Rozdział 8.

### Piśmiennictwo

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
2. Kennedy D, Kuhn F, Hamilos D. "Sinusitis" or "Rhinosinusitis"? Say he experts: That is good question. *Symposia Monitor Daroien, Conn., Health Communication*; 1993.
3. Eccles R. Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011 Jun;49(2):131-8. PMID: 21751530.
4. Kwah JH, Peters AT. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):380-384. doi: 10.2500/aap.2019.40.4252. PMID: 31690375.
5. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, Feng W, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC, Lidder A. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):274-81. doi: 10.1111/all.13042. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27590749; PMCID: PMC5497579.
6. Hastan DF, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x. Epub 2011 May 24. PMID: 21605125.
7. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, Lv W, Liu SX, Li PZ, Ou CQ, Xu G. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015 May;70(5):533-9. doi: 10.1111/all.12577. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25631304; PMCID: PMC4409092.
8. Rapijko P, Jurkiewicz D, Pietruszewska W, Zielnik-Jurkiewicz B, Woroń J, Lipiec A. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats. *Otolaryngol Pol*. 2018 Apr 30;72(2):1-12. doi: 10.5604/01.3001.0011.8057. PMID: 29748453.
9. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug;4(4):565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012. PMID: 27393770; PMCID: PMC4939220.
10. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Nov;19(16):1805-1815. doi: 10.1080/14656566.2018.1527904. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345822.
11. Benjamin MR, Stevens WW, Li N, Bose S, Grammer LC, Kern RC, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Mar;7(3):1010–6. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.014. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30368005; PMCID: PMC6862765.

12. Cho SH, Kim DW, Gevaert P. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug;4(4):575-82. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.015. PMID: 27393771; PMCID: PMC4939221.
13. Smith KA, Alt JA. The relationship of chronic rhinosinusitis and depression. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Feb;28(1):1-5. doi: 10.1097/MOO.0000000000000595. PMID: 31789926.
14. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Sept;129(3 Suppl):S1-32. doi: 10.1016/s0194-5998(03)01397-4. PMID: 12958561.
15. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;525:73-8. PMID: 8908275.
16. Tan BK, Schleimer RP, Kern RC. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Feb;18(1):21-6. doi: 10.1097/MOO.0b013e3283350053. PMID: 19966566; PMCID: PMC3092705.
17. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):710-20; quiz 721-2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.022. Epub 2011 Jun 25. PMID: 21704364.
18. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope*. 2011 Oct;121(10):2262-7. doi: 10.1002/lary.21969. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21898422; PMCID: PMC3183261.
19. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):962–8, 968.e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.007. PMID: 20810157.
20. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):342-9. doi: 10.1067/mai.2003.67. PMID: 12589355.
21. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6 Suppl):155–212. doi: 10.1016/j.jaci.2004.09.029. PMID: 15577865; PMCID: PMC7119142.
22. Tsuda T, Suzuki M, Kato Y, Kidoguchi M, Kumai T, Fujieda S, Sakashita M. The current findings in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Feb;51(1):51-60. doi: 10.1016/j.anl.2023.08.002. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37574421.

23. Denburg JA, Telizyn S, Belda A, Dolovich J, Bienenstock J. Increased numbers of circulating basophil progenitors in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1985 Sep;76(3):466-72. doi: 10.1016/0091-6749(85)90728-6. PMID: 4031318.
24. Sehmi R, Howie K, Sutherland DR, Schrage W, O'Byrne PM, Denburg JA. Increased levels of CD34+ hemopoietic progenitor cells in atopic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996 Nov;15(5):645-55. doi: 10.1165/ajrcmb.15.5.8918371. PMID: 8918371.
25. Linden M, Svensson C, Andersson M, Greiff L, Andersson E, Denburg JA. Circulating eosinophil/basophil progenitors and nasal mucosal cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 1999 Mar;54(3):212-9. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00756.x. PMID: 10321556.
26. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy.* 1998 Sep;28(9):1145-52. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00380.x. PMID: 9761019.
27. Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun;115(6):1189-96. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.029. PMID: 15940133.
28. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Jun;99(6 Pt 1):837-42. doi: 10.1016/s0091-6749(97)80019-x. PMID: 9215253.
29. Lee JY, Byun JY, Shim SS, Lee SW. Outcomes after endoscopic sinus surgery for unilateral versus bilateral chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010 May-Jun;24(3):83-6. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3482. PMID: 20537280.
30. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995 Jun;12(6):624-32. doi: 10.1165/ajrcmb.12.6.7539273. PMID: 7539273.
31. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, Leung DY, Hamilos D, Garcia-Zepeda EA. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997 Dec;17(6):683-90. doi: 10.1165/ajrcmb.17.6.2865. PMID: 9409555.
32. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Nov;106(5 Suppl):S242-6. doi: 10.1067/mai.2000.110156. PMID: 11080738.
33. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy.* 2011 Jul;66(7):818-29. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x. Epub 2011 Feb 14. PMID: 21631520.

34. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-32. doi: 10.1111/all.12260. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24117484.
35. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):676-81.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25282015.
36. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):163-76. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.002. Epub 2012 Dec 23. Erratum in: *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 Aug;33(3):xi. PMID: 23639706.
37. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000 Sep;16(3):432-6. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x. PMID: 11028656.
38. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1282-6. doi: 10.1097/MLG.0b013e318170af1e. PMID: 18475212.
39. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P, Pawliczak R. Nasal polyposis in aspirin-hypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org*. 2003;6:246---50.
40. Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis and asthma. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:147-75. PMID: 17153012.
41. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, Hamid Q, Lund V, Scadding GK, Durham SR. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J*. 1999 Sep;14(3):610-5. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c21.x. PMID: 10543283.
42. Pods R, Ross D, van Hülst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy*. 2003 Nov;58(11):1165-70. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00276.x. PMID: 14616128.
43. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2002 Jun;57(6):493-500. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.13508.x. PMID: 12028114.
44. de Borja Callejas F, Picado C, Martínez-Antón A, Alobid I, Pujols L, Valero A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 May-Jun;27(3):e69-74. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3908. PMID: 23710947.

45. HOLMES TH, et al. An experimental approach to psychosomatic phenomena in rhinitis and asthma. *J Allergy*. 1950 Jan;21(1):1-11, illust. doi: 10.1016/0021-8707(50)90028-1. PMID: 15400293.
46. Weldon DR. Gastroesophageal reflux disease and sinusitis: their role in patients with chronic cough. *Allergy Asthma Proc*. 2006 Jan-Feb;27(1):36-44. PMID: 16598991.
47. Lamb A, Chen LF. Role of the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. *J Cell Biochem*. 2013 Mar;114(3):491-7. doi: 10.1002/jcb.24389. PMID: 22961880; PMCID: PMC3909030.
48. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017 Jan 24;12:331-357. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27959637; PMCID: PMC5514544.
49. Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol*. 2007 Nov;127(11):2525-32. doi: 10.1038/sj.jid.5700865. PMID: 17934504.
50. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy*. 2016 Mar;71(3):295-307. doi: 10.1111/all.12809. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26606240.51. Jang YJ, Kim HG, Koo TW, Chung PS. Localization of ZO-1 and E-cadherin in the nasal polyp epithelium. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002 Oct;259(9):465-9. doi: 10.1007/s00405-002-0500-z. Epub 2002 Jun 27. PMID: 12386748.
52. Lane AP. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 May;9(3):205-12. doi: 10.1007/s11882-009-0030-5. PMID: 19348720; PMCID: PMC4809197.
53. Fawzan AE, Assiri SA, Althaqafi RMM, Alsufyani A, Alghamdi ASA. Association of allergic rhinitis with hypothyroidism, asthma, and chronic sinusitis: clinical and radiological features. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2022 May 4;8(3):262-268. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.12.001. PMID: 36159906; PMCID: PMC9479480.
54. Pinto JM, Hayes MG, Schneider D, Naclerio RM, Ober C. A genomewide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. *Laryngoscope*. 2008 Nov;118(11):2067-72. doi: 10.1097/MLG.0b013e3181805147. PMID: 18622306; PMCID: PMC4288474.
55. Antonino M, Nicolò M, Jerome Renee L, Federico M, Chiara V, Stefano S. Single-nucleotide polymorphism in chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2022 Jan;47(1):14-23. doi: 10.1111/coa.13870. Epub 2021 Nov 7. PMID: 34599556.
56. Dżaman K, Zagor M, Stachowiak M, Bielińska B, Sarnowska E, Krzeski A. The correlation of TAS2R38 gene variants with higher risk for chronic rhinosinusitis in Polish patients. *Otolaryngol Pol*. 2016 Oct 31;70(5):13-18. doi: 10.5604/00306657.1209438. PMID: 27935538.
57. Bohman A, Oscarsson M, Holmberg K, Johansson L, Millqvist E, Nasic S. Heredity of nasal polyps. *Rhinology*. 2015 Mar;53(1):25-8. doi: 10.4193/Rhino14.032. PMID: 25756074.

58. Hernandez-Pacheco N, Pino-Yanes M, Flores C. Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response. *Front Pediatr.* 2019 Feb 5;7:6. doi: 10.3389/fped.2019.00006. PMID: 30805318; PMCID: PMC6370703.
59. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature.* 2019 Jul;571(7766):489-499. doi: 10.1038/s41586-019-1411-0. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31341302.
60. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 Apr;5(4):276-82. doi: 10.1002/alr.21469. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25677865.
61. Dahlin A, Weiss ST. Genetic and Epigenetic Components of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016 Nov;36(4):765-789. doi: 10.1016/j.iac.2016.06.010. PMID: 27712769; PMCID: PMC5720138.
62. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):478-84, 484.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.017. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19541359.
63. Woś J, Remjasz A. Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. *Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny.* 2019;8(1):16-26.
64. Kaliniak S, Fiedoruk K, Spalek J, Piktel E, Durnaś B, Gózdź S. Remodeling of Paranasal Sinuses Mucosa Functions in Response to Biofilm-Induced Inflammation. *J Inflamm Res.* 2024 Feb 26;17:1295-1323. doi: 10.2147/JIR.S443420. PMID: 38434581; PMCID: PMC10906676.
65. Vickery TW, Ramakrishnan VR. Bacterial Pathogens and the Microbiome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017 Feb;50(1):29-47. doi: 10.1016/j.otc.2016.08.004. PMID: 27888914; PMCID: PMC5127453.
66. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences. *Microbiome.* 2017 May 12;5(1):53. doi: 10.1186/s40168-017-0266-6. PMID: 28494786; PMCID: PMC5427582.
67. Aggarwal N, Kitano S, Puah GRY, Kittelmann S, Hwang IY, Chang MW. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev.* 2023 Jan 11;123(1):31-72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36317983; PMCID: PMC9837825.
68. Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021 Feb 27;19:1335-1360. doi: 10.1016/j.csbj.2021.02.010. PMID: 33777334; PMCID: PMC7960681.
69. Tokajuk J, Deptuła P, Piktel E, Daniluk T, Chmielewska S, Wollny T. Cathelicidin LL-37 in Health and Diseases of the Oral Cavity. *Biomedicines.* 2022 May 7;10(5):1086. doi: 10.3390/biomedicines10051086. PMID: 35625823; PMCID: PMC9138798.

70. Canovas J, Baldry M, Bojer MS, Andersen PS, Grzeskowiak PK, Stegger M. Cross-Talk between *Staphylococcus aureus* and Other Staphylococcal Species via the agr Quorum Sensing System. *Front Microbiol.* 2016 Nov 8;7:1733. doi: 10.3389/fmicb.2016.01733. Erratum in: *Front Microbiol.* 2017 Jun 08;8:1075. doi: 10.3389/fmicb.2017.01075. Erratum in: *Front Microbiol.* 2017 Oct 05;8:1949. doi: 10.3389/fmicb.2017.01949. PMID: 27877157; PMCID: PMC5099252.
71. Coquant G, Aguanno D, Pham S, Grellier N, Thenet S, Carrière V. Gossip in the gut: Quorum sensing, a new player in the host-microbiota interactions. *World J Gastroenterol.* 2021 Nov 14;27(42):7247-7270. doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7247. PMID: 34876787; PMCID: PMC8611211.
72. Li K, Ly K, Mehta S, Braithwaite A. Importance of crosstalk between the microbiota and the neuroimmune system for tissue homeostasis. *Clin Transl Immunology.* 2022 May 23;11(5):e1394. doi: 10.1002/cti2.1394. PMID: 35620584; PMCID: PMC9125509.
73. Wagner Mackenzie B, Waite DW, Hoggard M, Douglas RG, Taylor MW, Biswas K. Bacterial community collapse: a meta-analysis of the sinonasal microbiota in chronic rhinosinusitis. *Environ Microbiol.* 2017 Jan;19(1):381-392. doi: 10.1111/1462-2920.13632. Epub 2017 Jan 18. PMID: 27902866.
74. Paramasivan S, Bassiouni A, Shiffer A, Dillon MR, Cope EK, Cooksley C. The international sinonasal microbiome study: A multicentre, multinational characterization of sinonasal bacterial ecology. *Allergy.* 2020 Aug;75(8):2037-2049. doi: 10.1111/all.14276. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32167574.
75. Barshak MB, Durand ML. The role of infection and antibiotics in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017 Jan 23;2(1):36-42. doi: 10.1002/lio2.61. PMID: 28894821; PMCID: PMC5510277.
76. Chmiel JF, Konstan MW, Elborn JS. Antibiotic and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Oct 1;3(10):a009779. doi: 10.1101/cshperspect.a009779. PMID: 23880054; PMCID: PMC3784810.
77. Schalek P, Petrás P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Dec;266(12):1909-13. doi: 10.1007/s00405-009-1049-x. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19626332.
78. Penesyan A, Paulsen IT, Kjelleberg S, Gillings MR. Three faces of biofilms: a microbial lifestyle, a nascent multicellular organism, and an incubator for diversity. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021 Nov 10;7(1):80. doi: 10.1038/s41522-021-00251-2. PMID: 34759294; PMCID: PMC8581019.
79. Huang Y, Qin F, Li S, Yin J, Hu L, Zheng S, He L, Xia H, Liu J, Hu W. The mechanisms of biofilm antibiotic resistance in chronic rhinosinusitis: A review. *Medicine (Baltimore).* 2022 Dec 9;101(49):e32168. doi: 10.1097/MD.00000000000032168. PMID: 36626427; PMCID: PMC9750636.

80. Łusiak-Szelachowska M, Weber-Dąbrowska B, Żaczek M, Górski A. Anti-biofilm activity of bacteriophages and lysins in chronic rhinosinusitis. *Acta Virol.* 2021;65(2):127-140. doi: 10.4149/av\_2021\_203. PMID: 34130464.
81. Sabino HAC, Valera FCP, Santos DV, Fantucci MZ, Titoneli CC, Martinez R, Anselmo-Lima WT, Tamashiro E. Biofilm and Planktonic Antibiotic Resistance in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Rhinosinusitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jan 17;11:813076. doi: 10.3389/fcimb.2021.813076. PMID: 35111699; PMCID: PMC8801706.
82. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Wagner Mackenzie B, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Mar;7(3):230-239. doi: 10.1002/alr.21871. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27879060.
83. Raz E, Win W, Hagiwara M, Lui YW, Cohen B, Fatterpekar GM. Fungal Sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015 Nov;25(4):569-76. doi: 10.1016/j.nic.2015.07.004. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26476380.
84. Huvenne W, Callebaut I, Plantinga M, Vanoirbeek JA, Krysko O, Bullens DM, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Lambrecht BN, Ceuppens JL, Bachert C, Hellings PW. Staphylococcus aureus enterotoxin B facilitates allergic sensitization in experimental asthma. *Clin Exp Allergy.* 2010 Jul;40(7):1079-90. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03464.x. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20214664.
85. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Apr;107(4):607-14. doi: 10.1067/mai.2001.112374. PMID: 11295647.
86. Rick EM, Woolnough K, Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic Fungal Airway Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(6):344-354. doi: 10.18176/jiaci.0122. PMID: 27996940.
87. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald PJ, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope.* 2018 Jan;128(1):16-22. doi: 10.1002/lary.26702. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28675446.
88. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Oct;17(10):656-672. doi: 10.1038/s41569-020-0371-2. Epub 2020 May 7. PMID: 32382149; PMCID: PMC7492399.
89. Nazeri M, Hashemi J, Ardehali M, Rezaei S, Seyedmousavi A, Zareei M, et al. Fungal Rhino Sinusitis in Tehran, Iran. *Iranian journal of public health.* 2015 Mar 1;44:374–9. PMID: 25905081; PMCID: PMC4402416.
90. Montone KT, Livolsi VA, Feldman MD, Palmer J, Chiu AG, Lanza DC, et al. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:684835. doi: 10.1155/2012/684835. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22518160; PMCID: PMC3299344.

91. Valera FCP, do Lago T, Tamashiro E, Yassuda CC, Silveira F, Anselmo-Lima WT. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *Int J Infect Dis.* 2011 Dec;15(12):e841-844. doi: 10.1016/j.ijid.2011.08.005. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21963345.
92. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Oct;128(4):693-707; quiz 708-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.004. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21890184.
93. Leszczyńska J, Stryjewska-Makuch G, Lisowska G, Kolebacz B, Michalak-Kolarz M. Fungal sinusitis among patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Pol.* 2018 Jun 20;72(4):35-41. doi: 10.5604/01.3001.0012.1263. PMID: 30190445.
94. Mumby S, Chung KF, Adcock IM. Transcriptional Effects of Ozone and Impact on Airway Inflammation. *Front Immunol.* 2019 Jul 10;10:1610. doi: 10.3389/fimmu.2019.01610. PMID: 31354743; PMCID: PMC6635463.
95. Shin CH, Byun J, Lee K, Kim B, Noh YK, Tran NL, Park K. Exosomal miRNA-19a and miRNA-614 Induced by Air Pollutants Promote Proinflammatory M1 Macrophage Polarization via Regulation of ROR $\alpha$  Expression in Human Respiratory Mucosal Microenvironment. *J Immunol.* 2020 Dec 1;205(11):3179-3190. doi: 10.4049/jimmunol.2000456. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33115854.
96. Brook I. Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Sep;135(3):349-55. doi: 10.1016/j.otohns.2005.10.059. PMID: 16949963.
97. Lechien JR, Filleul O, Costa de Araujo P, Hsieh JW, Chantrain G, Saussez S. Chronic maxillary rhinosinusitis of dental origin: a systematic review of 674 patient cases. *Int J Otolaryngol.* 2014;2014:465173. doi: 10.1155/2014/465173. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24817890; PMCID: PMC4000986.
98. Puglisi S, Privitera S, Maiolino L, Serra A, Garotta M, Blandino G, et al. Bacteriological findings and antimicrobial resistance in odontogenic and non-odontogenic chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol.* 2011 Sept;60(Pt 9):1353-9. doi: 10.1099/jmm.0.031476-0. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21498651.
99. Venetis G, Bourlidou E, Liokatis PG, Zouloumis L. Endoscopic assistance in the diagnosis and treatment of odontogenic maxillary sinus disease. *Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jun;18(2):207-12. doi: 10.1007/s10006-013-0413-6. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23508785.
100. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jul;143(1):147-51. doi: 10.1016/j.otohns.2010.04.012. PMID: 20620634.
101. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995 Oct;167:17-21. PMID: 7574265.

102. Ryan WR, Ramachandra T, Hwang PH. Correlations between symptoms, nasal endoscopy, and in-office computed tomography in post-surgical chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope*. 2011 Mar;121(3):674-8. doi: 10.1002/lary.21394. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21305550.
103. Spector SL, Lotan A, English G, Philpot I. Comparison between transillumination and the roentgenogram in diagnosing paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 Jan;67(1):22-6. doi: 10.1016/0091-6749(81)90040-3. PMID: 7451769.
104. Calhoun K. Diagnosis and management of sinusitis in the allergic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Dec;107(6 Pt 2):850-4. doi: 10.1177/019459989210700607.2. PMID: 1470465.
105. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997 Feb;22(1):47-51. doi: 10.1046/j.1365-2273.1997.00862.x. PMID: 9088680.
106. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988 Aug;114(8):856-9. doi: 10.1001/archotol.1988.01860200040012. PMID: 3390327.
107. Shankar L. *An Atlas of imaging of the paranasal sinuses*. London, Philadelphia: Martin Dunitz ; J.B. Lippincott; 1994.
108. Morawska J, Jeruzal-Świątecka J, Politański P, Pietruszewska W. Sino-Nasal Outcome Test-22: translation, cross-cultural adaptation, and validation in Polish-speaking patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024 Dec;281(12):6431-6443. doi: 10.1007/s00405-024-08919-z. Epub 2024 Aug 28. PMID: 39198305; PMCID: PMC11564299.
109. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993 Dec;31(4):183-4. PMID: 8140385.
110. Som PM, Shapiro MD, Biller HF, Sasaki C, Lawson W. Sinonasal tumors and inflammatory tissues: differentiation with MR imaging. *Radiology*. 1988 Jun;167(3):803-8. doi: 10.1148/radiology.167.3.3363145. PMID: 3363145.
111. Zinreich SJ, Kennedy DW, Malat J, Curtin HD, Epstein JI, Huff LC. Fungal sinusitis: diagnosis with CT and MR imaging. *Radiology*. 1988 Nov;169(2):439-44. doi: 10.1148/radiology.169.2.3174990. PMID: 3174990.
112. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023 Jun 1;61(3):194-202. doi: 10.4193/Rhin22.489. PMID: 36999780.
113. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1990;247(2):63-76. doi: 10.1007/BF00183169. PMID: 2180446.

114. Tajudeen BA, Kennedy DW. Thirty years of endoscopic sinus surgery: What have we learned? *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Jan 21;3(2):115-121. doi: 10.1016/j.wjorl.2016.12.001. PMID: 29204590; PMCID: PMC5683659.
115. Messerklinger W. Technics and possibilities of nasal endoscopy. *HNO.* 1972 May;20(5):133–5.
116. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol.* 1985 Sep;111(9):576-82. doi: 10.1001/archotol.1985.00800110054002. PMID: 4026673.
117. Krzeski A, Janczewski G. The role of endoscopic surgery in the treatment of chronic inflammation of paranasal sinuses. *Otolaryngol Pol.* 1996;50(1):37–45.
118. Messerklinger W. On the drainage of the human paranasal sinuses under normal and pathological conditions. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol.* 1966;100(1–2):56–68.
119. Luong A, Marple BF. Sinus surgery: indications and techniques. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006 Jun;30(3):217-22. doi: 10.1385/CRIAI:30:3:217. PMID: 16785592.
120. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope.* 1992 Dec;102(12 Pt 2 Suppl 57):1–18.
121. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998 Feb;108(2):151-7. doi: 10.1097/00005537-199802000-00001. PMID: 9473061.
122. Lieu JE, Piccirillo JF. Methodologic assessment of studies on endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Nov;129(11):1230-5. doi: 10.1001/archotol.129.11.1230. PMID: 14623756.
123. Jacobs JB. 100 years of frontal sinus surgery. *Laryngoscope.* 1997 Nov;107(11 Pt 2):1-36. doi: 10.1097/00005537-199711001-00001. PMID: 9365106.
124. B. J, Pillai N, L. B. Comparative study on the effects of preoperative intranasal steroid spray versus oral steroid on intraoperative bleed in FESS for nasal polyposis. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery.* 2021 Apr 23;7:782.
125. Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Kruszewski J, Silny W. *Alergologia.* Wrocław: Urban & Partner; 1998. 15–23, 183-8. p.
126. Wilhelm D. *Inflammation and healing. Pathology.* 1977;
127. Higgins TS, Hwang PH, Kingdom TT, Orlandi RR, Stammberger H, Han JK. Systematic review of topical vasoconstrictors in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2011 Feb;121(2):422-32. doi: 10.1002/lary.21286. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21271600.
128. van Hasselt CA, Low JM, Waldron J, Gibb AG, Oh TE. Plasma catecholamine levels following topical application versus infiltration of adrenaline for nasal surgery. *Anaesth Intensive Care.* 1992 Aug;20(3):332-6. doi: 10.1177/0310057X9202000310. PMID: 1524174.

129. Cohen-Kerem R, Brown S, Villaseñor LV, Witterick I. Epinephrine/Lidocaine injection vs. saline during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1275-81. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816dd2d9. PMID: 18438267.
130. Dunlevy TM, O'Malley TP, Postma GN. Optimal concentration of epinephrine for vasoconstriction in neck surgery. *Laryngoscope*. 1996 Nov;106(11):1412-4. doi: 10.1097/00005537-199611000-00020. PMID: 8914911.
131. Moffett AJ. Postural Instillation: A Method of Inducing Local Anæsthesia in the Nose. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1941 Dec;56(12):429–36.
132. Javer AR, Gheriani H, Mechor B, Flamer D, Genoway K, Yunker WK. Effect of intraoperative injection of 0.25% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Jul-Aug;23(4):437-41. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3339. PMID: 19671263.
133. Douglas R, Wormald PJ. Pterygopalatine fossa infiltration through the greater palatine foramen: where to bend the needle. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1255-7. doi: 10.1097/01.mlg.0000226005.43817.a2. PMID: 16826070.
134. Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chang CJ, Chen YW. Hemostasis during functional endoscopic sinus surgery: the effect of local infiltration with adrenaline. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Feb;140(2):209-14. doi: 10.1016/j.otohns.2008.09.029. PMID: 19201290.
135. Benjamin E, Wong DK, Choa D. 'Moffett's' solution: a review of the evidence and scientific basis for the topical preparation of the nose. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004 Dec;29(6):582-7. doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00894.x. PMID: 15533141.
136. Long H, Greller H, Mercurio-Zappala M, Nelson LS, Hoffman RS. Medicinal use of cocaine: a shifting paradigm over 25 years. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1625-9. doi: 10.1097/00005537-200409000-00022. PMID: 15475793.
137. Anderson BJ, Christensen LK, Armstead VE, Bilyeu DP, Johnson KE, Friesen RH. The phenylephrine concentration-response relationship for blood pressure after nasal delivery in children. *Paediatr Anaesth*. 2017 Oct;27(10):1050-1055. doi: 10.1111/pan.13221. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28868789.
138. Jahanshahi J, Hashemian F, Pazira S, Bakhshaei MH, Farahani F, Abasi R. Effect of topical tranexamic acid on bleeding and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple blind randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014 Aug 18;9(8):e104477. doi: 10.1371/journal.pone.0104477. PMID: 25133491; PMCID: PMC4136784.
139. Pundir V, Pundir J, Georgalas C, Fokkens WJ. Role of tranexamic acid in endoscopic sinus surgery - a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2013 Dec;51(4):291-7. doi: 10.4193/Rhino13.042. Erratum in: *Rhinology*. 2014 Mar;52(1):77. PMID: 24260760.
140. Kovács L, Falkay G. Etamsylate as inhibitor of prostaglandin biosynthesis in pregnant human myometrium in vitro. *Experientia*. 1981 Nov 15;37(11):1182-3. doi: 10.1007/BF01989908. PMID: 7319004.

141. Fernández IS, Cuevas P, Angulo J, López-Navajas P, Canales-Mayordomo A, González-Corrochano R. Gentisic acid, a compound associated with plant defense and a metabolite of aspirin, heads a new class of in vivo fibroblast growth factor inhibitors. *J Biol Chem*. 2010 Apr 9;285(15):11714-29. doi: 10.1074/jbc.M109.064618. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20145243; PMCID: PMC2857046.
142. Cobo-Nuñez MY, El Assar M, Cuevas P, Sánchez-Ferrer A, Martínez-González J, Rodríguez-Mañas L. Haemostatic agent etamsylate in vitro and in vivo antagonizes anti-coagulant activity of heparin. *Eur J Pharmacol*. 2018 May 15;827:167-172. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.028. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29555505.
143. Benson JW, Drayton MR, Hayward C, Murphy JF, Osborne JP, Rennie JM. Multicentre trial of ethamsylate for prevention of periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Lancet*. 1986 Dec 6;2(8519):1297-300. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91432-7. PMID: 2878174.
144. Chamberlain G, Freeman R, Price F, Kennedy A, Green D, Eve L. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jul;98(7):707-11. doi: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb13460.x. PMID: 1883797.
145. Lei JY, Wang H. Bulbar conjunctival vascular lesion combined with spontaneous retrobulbar hematoma: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Feb 16;10(5):1689-1696. doi: 10.12998/wjcc.v10.i5.1689. PMID: 35211610; PMCID: PMC8855267.
146. Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P I, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, Bernabéu C. Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding. *J Clin Med*. 2020 Jun 6;9(6):1766. doi: 10.3390/jcm9061766. PMID: 32517280; PMCID: PMC7356836.
147. Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2008 Sep;118(9):1687-91. doi: 10.1097/MLG.0b013e31817c6b7c. PMID: 18677276.
148. Hathorn IF, Habib AR, Manji J, Javer AR. Comparing the reverse Trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Feb;148(2):308-13. doi: 10.1177/0194599812466529. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23114184.
149. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Five-degree, 10-degree, and 20-degree reverse Trendelenburg position during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Jan;4(1):61-8. doi: 10.1002/alr.21249. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24282136.
150. Carlton DA, Govindaraj S. Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Feb;25(1):24-29. doi: 10.1097/MOO.0000000000000322. PMID: 28005566.

151. Sieškiewicz A, Reszeć J, Piszczatowski B, Olszewska E, Klimiuk PA, Chyczewski L. Intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery and microvascular density of the nasal mucosa. *Adv Med Sci*. 2014 Mar;59(1):132-5. doi: 10.1016/j.advms.2013.10.001. Epub 2014 Mar 16. PMID: 24797989.
152. Pavlin JD, Colley PS, Weymuller EA Jr, Van Norman G, Gunn HC, Koerschgen ME. Propofol versus isoflurane for endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 1999 Mar-Apr;20(2):96-101. doi: 10.1016/s0196-0709(99)90018-2. PMID: 10203159.
153. Ha TN, van Renen RG, Ludbrook GL, Wormald PJ. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Jul;6(7):701-9. doi: 10.1002/alr.21728. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26879693.
154. Leigh JM. The history of controlled hypotension. *Br J Anaesth*. 1975 Jul;47(7):745-9. doi: 10.1093/bja/47.7.745. PMID: 240370.
155. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Nov-Dec;25(6):e208-11. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3701. PMID: 22185726.
156. Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald PJ. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2004 Jun;114(6):1042-6. doi: 10.1097/00005537-200406000-00016. PMID: 15179210.
157. James MF. Use of magnesium sulphate in the anaesthetic management of pheochromocytoma: a review of 17 anaesthetics. *Br J Anaesth*. 1989 Jun;62(6):616-23. doi: 10.1093/bja/62.6.616. PMID: 2751917.
158. Aravindan A, Subramaniam R, Chhabra A, Datta PK, Rewari V, Sharma SC, Kumar R. Magnesium sulfate or diltiazem as adjuvants to total intravenous anesthesia to reduce blood loss in functional endoscopic sinus surgery. *J Clin Anesth*. 2016 Nov;34:179-85. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.03.068. Epub 2016 May 10. PMID: 27687369.
159. De Sousa Machado A. Effect of Anesthesia on Endoscopic Sinus Surgery Hemostasis: A State-of-the-Art Review. *Cureus*. 2023 Jul 26;15(7):e42467. doi: 10.7759/cureus.42467. PMID: 37637628; PMCID: PMC10450361.
160. Blackwell KE, Ross DA, Kapur P, Calcaterra TC. Propofol for maintenance of general anesthesia: a technique to limit blood loss during endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol*. 1993 Jul-Aug;14(4):262-6. doi: 10.1016/0196-0709(93)90072-f. PMID: 8214320.
161. Pant H. Hemostasis in Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016 Jun;49(3):655-76. doi: 10.1016/j.otc.2016.03.011. PMID: 27267017.
162. Kolia NR, Man LX. Total intravenous anaesthesia versus inhaled anaesthesia for endoscopic sinus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Rhinology*. 2019 Dec 1;57(6):402-410. doi: 10.4193/Rhin19.171. PMID: 31329812.

163. Healy T, Knight P, editors. *Wylie Churchill-Davidson's A Practice of Anesthesia*. 7th ed. London: CRC Press; 2003. 1350 p.
164. Little M, Tran V, Chiarella A, Wright ED. Total intravenous anesthesia vs inhaled anesthetic for intraoperative visualization during endoscopic sinus surgery: a double blind randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Oct;8(10):1123-1126. doi: 10.1002/alr.22129. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30198644.
165. Guice N. Hot water in epistaxis. *Miss Valley Med Month*. 1884;4(3-4).
166. Stangerup SE, Dommerby H, Lau T. Hot-water irrigation as a treatment of posterior epistaxis. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):18-20. PMID: 8739862.
167. Stangerup SE, Thomsen HK. Histological changes in the nasal mucosa after hot-water irrigation. An animal experimental study. *Rhinology*. 1996 Mar;34(1):14-7. PMID: 8739861.
168. Snyderman CH, Pant H, Carrau RL, Prevedello D, Gardner P, Kassam AB. What are the limits of endoscopic sinus surgery?: the expanded endonasal approach to the skull base. *Keio J Med*. 2009 Sep;58(3):152-60. doi: 10.2302/kjm.58.152. PMID: 19826209.
169. Schlegel-Wagner C, Siekmann U, Linder T. Non-invasive treatment of intractable posterior epistaxis with hot-water irrigation. *Rhinology*. 2006 Mar;44(1):90-3. PMID: 16550958.
170. Nordström A, Jangard M, Svedberg M, Kullenberg H, Ryott M, Kumlin M. Hot saline irrigation in comparison to nasal packing after sinus surgery. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2021 Nov 10;6(6):1267-1274. doi: 10.1002/lio2.696. PMID: 34938861; PMCID: PMC8665458.
171. Cramer JD, Shuman AG, Brenner MJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolism and Prevention of Thrombosis in Otolaryngology-Head and Neck Surgery: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr;158(4):627-636. doi: 10.1177/0194599818756599. Epub 2018 Feb 27. Erratum in: *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb;160(2):371. doi: 10.1177/0194599818815910. PMID: 29484922.
172. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth*. 1995 May;42(5 Pt 1):373-6. doi: 10.1007/BF03015479. PMID: 7614641.
173. Battaglia P, Lambertoni A, Castelnovo P. Transnasal Endoscopic Surgery: Surgical Techniques and Complications. *Adv Otorhinolaryngol*. 2020;84:46-55. doi: 10.1159/000457924. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32731234.
174. Cumberworth VL, Sudderick RM, Mackay IS. Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994 Jun;19(3):248-53. doi: 10.1111/j.1365-2273.1994.tb01225.x. PMID: 7923850.
175. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol*. 1991 Dec;20(6):385-90. PMID: 1774794.

176. Chandra RK, Palmer JN, Tangsujariththam T, Kennedy DW. Factors associated with failure of frontal sinusotomy in the early follow-up period. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Oct;131(4):514-8. doi: 10.1016/j.otohns.2004.03.022. PMID: 15467628.
177. Moses RL, Cornetta A, Atkins JP Jr, Roth M, Rosen MR, Keane WM. Revision endoscopic sinus surgery: the Thomas Jefferson University experience. *Ear Nose Throat J.* 1998 Mar;77(3):190, 193-5, 199-202. PMID: 9557409.
178. Fried MP, Moharir VM, Shin J, Taylor-Becker M, Morrison P. Comparison of endoscopic sinus surgery with and without image guidance. *Am J Rhinol.* 2002 Jul-Aug;16(4):193-7. PMID: 12222943.
179. Sindwani R, Metson R. Impact of image guidance on complications during osteoplastic frontal sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Sep;131(3):150-5. doi: 10.1016/j.otohns.2004.03.034. PMID: 15365529.
180. Kacker A, Tabae A, Anand V. Computer-assisted surgical navigation in revision endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005 Jun;38(3):473-82, vi. doi: 10.1016/j.otc.2004.10.021. PMID: 15907896.
181. Tabae A, Hsu AK, Shrime MG, Rickert S, Close LG. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Jul;135(1):76-80. doi: 10.1016/j.otohns.2006.02.038. PMID: 16815187.
182. Metson R, Cosenza M, Gliklich RE, Montgomery WW. The role of image-guidance systems for head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Oct;125(10):1100-4. doi: 10.1001/archotol.125.10.1100. PMID: 10522501.
183. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014 Apr;124(4):838-45. doi: 10.1002/lary.24401. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24122737; PMCID: PMC4357345.
184. Ramakrishnan VR, Kingdom TT, Nayak JV, Hwang PH, Orlandi RR. Nationwide incidence of major complications in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012 Jan-Feb;2(1):34-9. doi: 10.1002/alr.20101. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22311839.
185. Kang SK, White PS, Cain A. A comparative study of the optical characteristics of commonly used sinoscopes: do you know where you are looking? *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Feb;28(1):14-7. doi: 10.1046/j.1365-2273.2003.00650.x. PMID: 12580873.
186. Shehata, A., Ibrahim, M.S. & Abd-El-Fattah, M.H. Topical tranexamic acid versus hot saline for field quality during endoscopic sinus surgery. *Egypt J Otolaryngol* 30, 327–331 (2014). doi: 10.4103/1012-5574.144965
187. Kim CH, Hyun Song M, Eun Ahn Y, Lee JG, Yoon JH. Effect of hypo-, iso- and hypertonic saline irrigation on secretory mucins and morphology of cultured human nasal epithelial cells. *Acta Otolaryngol.* 2005 Dec;125(12):1296-300. doi: 10.1080/00016480510012381. PMID: 16303677.

188. Haraji A, Rakhshan V, Hosseini V. Local heating of the wound with dressings soaked in saline at 42°C can reduce postoperative bleeding: a single-blind, split-mouth, randomised controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Apr;54(3):266-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.01.020. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26872898.
189. Stangerup SE, Dommerby H, Lau T. Hot-water irrigation as a treatment of posterior epistaxis. *Rhinology.* 1996 Mar;34(1):18-20. PMID: 8739862.
190. Al-Ississ A, Al-Khalidi H, Maayah A, Kilani NK. Effect of warm saline on bleeding during sinus and septum surgery. *JRMS.* 2016;23:17–21. doi: 10.12816/0023354.
191. Gan EC, Alsaleh S, Manji J, Habib AR, Amanian A, Javer AR. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Nov;4(11):877-84. doi: 10.1002/alr.21376. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25137523.
192. Gurr P, Callanan V, Baldwin D. Laser-Doppler blood flowmetry measurement of nasal mucosa blood flow after injection of the greater palatine canal. *J Laryngol Otol.* 1996 Feb;110(2):124-8. doi: 10.1017/s0022215100132943. PMID: 8729493.
193. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, Baer S, Kirkland P, Cornet M, Lourijsen ES, Georgalas C, Fokkens WJ. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery--a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2016 Mar;54(1):3-19. doi: 10.4193/Rhino15.079. PMID: 26970247.
194. Iftikhar S, Jawad A, Umar MA, Ahmed F, Shafqat M, Naveed S. The Effect Of Pre-Medication With Oral Steroids On Intra-Operative Bleeding In Patients With Chronic Rhinosinusitis Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2024 Jul-Sep;36(3):564-568. doi: 10.55519/JAMC-03-13602. PMID: 39623836.
195. Chrysouli K, Kyrodimos E, Papanikolaou V. The Effect of the Premedication with Systemic Corticosteroids and Antibiotics on Inflammation and Intraoperative Bleeding During Sinonasal Endoscopic Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP). *J Craniofac Surg.* 2022 Jun 1;33(4):e405-e408. doi: 10.1097/SCS.0000000000008285. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35093993.
196. Ranford D, Fu B, Surda P, Rudd J. Hot saline irrigation for haemostasis in functional endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol.* 2022 Aug;136(8):676-682. doi: 10.1017/S0022215121003698. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34819186.
197. Wibisono T, Sutikno B, Ahadiah TH, Utomo B, Kenconowungu CD. Comparison of the efficacy of hot saline irrigation and tranexamic acid on Boezaart score, intraoperative blood loss, and duration of surgery in functional endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Bali Medical Journal.* 2023 May 1;12(2):1414-20.
198. Altaf J, Ashfaq AH, Riaz N, Arshad M, Ayub N, Rehman A. Effect of hot saline irrigation on the operative field during endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2025 Jan;282(1):235-240. doi: 10.1007/s00405-024-09005-0. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39354187.

199. Al-Qudah MA. The effect of intranasal irrigation with epinephrine solution on intraoperative visualization and bleeding during FESS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Apr;279(4):1911-1917. doi: 10.1007/s00405-021-06952-w. Epub 2021 Jun 27. PMID: 34175968.
200. Khosla AJ, Pernas FG, Maeso PA. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Jun;3(6):482-7. doi: 10.1002/alr.21126. Epub 2012 Dec 16. PMID: 23255493.
201. Yang JJ, Wang QP, Wang TY, Sun J, Wang ZY, Zuo D, Xu JG. Marked hypotension induced by adrenaline contained in local anesthetic. *Laryngoscope*. 2005 Feb;115(2):348-52. doi: 10.1097/01.mlg.0000154752.94055.72. PMID: 15689764.
202. Panda N, Verma RK, Panda NK. Efficacy and safety of high-concentration adrenaline wicks during functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Apr;41(2):131-7. PMID: 22569014.
203. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Oct;135(10):1005-9. doi: 10.1001/archoto.2009.144. PMID: 19841339.
204. Nesbitt NB, Noller MW, Watson NL, Soneru CP, McCoul ED, Riley CA. Outcomes and Complications with Topical Epinephrine in Endoscopic Sinus Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Sep;163(3):410-417. doi: 10.1177/0194599820915478. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32284027.
205. Mortuaire G, Bahij J, Maetz B, Chevalier D. Lund-Mackay score is predictive of bleeding in ethmoidectomy for nasal polyposis. *Rhinology*. 2008 Dec;46(4):285-8. PMID: 19145997.
206. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy*. 2005 May;60(5):583-601. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00830.x. PMID: 15813802.
207. Oki Y, Hatakeyama H, Yamamoto K, Hukui K, Yamada S, Natsumi K. Factors Related to Blood Loss During Endoscopic Sinus Surgery. *Cureus*. 2024 Dec 23;16(12):e76286. doi: 10.7759/cureus.76286. PMID: 39850170; PMCID: PMC11756848.
208. Beswick DM, Vaezeafshar R, Ma Y, Hwang PH, Nayak JV, Patel ZM. Risk Stratification for Postoperative Venous Thromboembolism after Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr;158(4):767-773. doi: 10.1177/0194599818755340. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460675.
209. Sargi Z, Casiano R. Endoscopic sinus surgery in patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy. *Am J Rhinol*. 2007 May-Jun;21(3):335-8. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3019. PMID: 17621820.
210. Lee AJ, Kim SG. Utility of preoperative in vitro platelet function tests for predicting bleeding risk in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *J Blood Med*. 2016 Oct 21;7:235-238. doi: 10.2147/JBM.S117669. PMID: 27799837; PMCID: PMC5085293.

211. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2005 Sep-Oct;19(5):514-20. doi: 10.1177/19458924050190051. PMID: 16270608.
212. Lavere PF, Rana NA, Kinsky MP, Funston JS, Mohamed SS, Chaaban MR. Blood Loss and Visibility with Esmolol vs Labetalol in Endoscopic Sinus Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019 May 10;12:1179550619847992. doi: 10.1177/1179550619847992. PMID: 31205435; PMCID: PMC6537490.
213. Manola M, De Luca E, Moscillo L, Mastella A. Using remifentanil and sufentanil in functional endoscopic sinus surgery to improve surgical conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2005;67(2):83-6. doi: 10.1159/000084576. Epub 2005 Mar 22. PMID: 15785115.
214. Chaaban MR, Baroody FM, Gottlieb O, Naclerio RM. Blood loss during endoscopic sinus surgery with propofol or sevoflurane: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 May;139(5):510-4. doi: 10.1001/jamaoto.2013.2885. PMID: 23681034.
215. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Ahn JH, Lee SM. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. *Br J Anaesth.* 2008 Jan;100(1):50-4. doi: 10.1093/bja/aem304. Epub 2007 Nov 3. PMID: 17982167.
216. Yoo HS, Han JH, Park SW, Kim KS. Comparison of surgical condition in endoscopic sinus surgery using remifentanil combined with propofol, sevoflurane, or desflurane. *Korean J Anesthesiol.* 2010 Dec;59(6):377-82. doi: 10.4097/kjae.2010.59.6.377. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21253373; PMCID: PMC3022129.
217. Atighechi S, Azimi MR, Mirvakili SA, Baradaranfar MH, Dadgarnia MH. Evaluation of intraoperative bleeding during an endoscopic surgery of nasal polyposis after a pre-operative single dose versus a 5-day course of corticosteroid. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Sep;270(9):2451-4. doi: 10.1007/s00405-012-2340-9. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23344468.
218. Prajwal Gowda PR, Bai JS, Naik SM, Abhilasha S. Evaluation of Improvement in Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery Using Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT22) Symptom Score. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Dec;75(4):3337-3343. doi: 10.1007/s12070-023-03929-5. Epub 2023 Jun 21. PMID: 37974715; PMCID: PMC10646061.
219. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology.* 2016 Jun;54(2):129-33. doi: 10.4193/Rhino15.072. PMID: 27017484.
220. Saxena S, Bharath M. Functional Endoscopic Sinus Surgery Outcome in Adults with Chronic Rhinosinusitis by Sino-nasal Outcome Test 20. *An International Journal of Otorhinolaryngology Clinics.* 2018 Jun 1;10(1):28-31. doi: 10.5005/jp-journals-10003-1284
221. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019 May;9(5):508-513. doi: 10.1002/alr.22269. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30597742.

222. Kurien R, Sunny E, Rupa V. Impact of functional endoscopic sinus surgery on patients with chronic rhinosinusitis: a prospective, cohort study among Indian patients. *Clinical Rhinology*. 2019 Sep 1;11(1):1-6. doi: 10.5005/jp-journals-10013-1333
223. Solanki B, Chouhan M, Gupta R, Dhakar P. To Assess Symptomatic Profile in Patients with Chronic Rhinosinusitis Before and After Functional Endoscopic Sinus Surgery by Sinonasal Outcome Test-22. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Dec;75(4):3663-3670. doi: 10.1007/s12070-023-04009-4. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37974858; PMCID: PMC10645803.
224. Laababsi R, Abdulhakeem Bushra, Elkrimi Z, Allouane A, Rouadi S, Abada R. Quality of life outcomes of patients with chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery, prospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019 Mar 10;40:9-13. doi: 10.1016/j.amsu.2019.03.001. PMID: 30962924; PMCID: PMC6423302.
225. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 May;158(5):801-816. doi: 10.1177/0194599818757697. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460678.
226. Hutson K, Clark A, Hopkins C, Ahmed S, Kumar N, Carrie S. Evaluation of Smoking as a Modifying Factor in Chronic Rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Feb 1;147(2):159-165. doi: 10.1001/jamaoto.2020.4354. PMID: 33300989; PMCID: PMC7729579.

## **ROZDZIAŁ 9.**

### **Spis tabel**

**Tabela 1.** Endoskopowa skala Lund-Kennedy przy ocenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

**Tabela 2.** Skala Lund-Mackay przy ocenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

**Tabela 3.** Dane demograficzne.

**Tabela 4.** Dane kliniczne i demograficzne.

**Tabela 5.** Zmienne wpływające na hemostazę.

**Tabela 6.** Dane dotyczące przebiegu operacji i krwawienia śródoperacyjnego.

**Tabela 7.** Porównanie czasu trwania operacji w przedziałach czasowych z analizą ilościową i procentową pomiędzy grupami.

**Tabela 8.** Porównanie widoczności pola operacyjnego w skali Boezaarta.

**Tabela 9.** Porównanie użytych anestetyków wziewnych w badanych grupach.

**Tabela 10.** Porównanie wyników subiektywnych dolegliwości mierzonych w skali SNOT-22 przed i po operacji dla grupy C.

**Tabela 11.** Porównanie wyników subiektywnych dolegliwości mierzonych w skali SNOT-22 przed i po operacji dla grupy Z.

**Tabela 12.** Porównanie wyników subiektywnych dolegliwości mierzonych w skali SNOT-22 przed i po operacji dla grupy K.

**Tabela 13.** Porównanie zmiany wyniku pooperacyjnej ankiety SNOT-22 pomiędzy grupą C a Z.

**Tabela 14.** Porównanie zmiany wyniku pooperacyjnej ankiety SNOT-22 pomiędzy grupą C a K.

**Tabela 15.** Porównanie zmiany wyniku pooperacyjnej ankiety SNOT-22 pomiędzy grupą Z a K.

### **Spis rycin**

**Rycina 1.** Podział PZZP z uwzględnieniem endotypu oraz fenotypu. Opracowanie własne na podstawie EPOS 2020.

**Rycina 2.** Podstawowe narzędzia używane podczas endoskopowej operacji zatok.

**Rycina 3.** Ciepłarka laboratoryjna Heratherm Advanced Protocol Security Thermo Scientific, Thermo Fisher Scientific, USA.

**Rycina 4.** Schemat przepływu uczestników w ramach badania.

**Rycina 5.** Porównanie liczebności kobiet oraz mężczyzn w grupie C, Z i K.

**Rycina 6.** Porównanie średniej ilości 0,9% roztworu NaCl zużytego do irygacji pomiędzy grupą C i Z ( $t = -0,612$ ,  $p = 0,054$ ).

**Rycina 7.** Porównanie czasu operacji pomiędzy grupami C i Z w teście *t*-Studenta ( $t = -1,51$ ,  $p = 0,137$ ).

**Rycina 8.** Porównanie czasu operacji pomiędzy grupami C i K w teście *t*-Studenta ( $t = 0,283$ ,  $p = 0,779$ ).

**Rycina 9.** Porównanie czasu operacji pomiędzy grupami Z i K w teście *t*-Studenta ( $t = 1,42$ ,  $p = 0,163$ ).

**Rycina 10.** Całkowita utrata krwi pomiędzy grupami C i Z w teście *t*-Studenta ( $t = -2,14$ ,  $p = 0,038$ ).

**Rycina 11.** Całkowita utrata krwi pomiędzy grupami C i K w teście *t*-Studenta ( $t = -2,32$ ,  $p = 0,026$ ).

**Rycina 12.** Całkowita utrata krwi pomiędzy grupami Z i K w teście *t*-Studenta ( $t = 0,512$ ,  $p = 0,612$ ).

**Rycina 13.** Porównanie całkowitej utraty krwi pomiędzy grupami.

**Rycina 14.** Utrata krwi w ml/min pomiędzy grupami C i Z w teście *t*-Studenta ( $t = -2,66$ ,  $p = 0,011$ ).

**Rycina 15.** Utrata krwi w ml/min pomiędzy grupami C i K w teście *t*-Studenta ( $t = -1,87$ ,  $p = 0,070$ ).

**Rycina 16.** Utrata krwi w ml/min pomiędzy grupami Z i K w teście *t*-Studenta ( $t = 0,429$ ,  $p = 0,671$ ).

**Rycina 17.** Porównanie utraty krwi w ml/min pomiędzy grupami.

**Rycina 18.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi względem czasu operacji w grupie C.

**Rycina 19.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi względem czasu operacji w grupie Z.

**Rycina 20.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a wynik w skali Boezaarta w grupie C.

**Rycina 21.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi mL/min a wynik w skali Boezaarta w grupie C.

**Rycina 22.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a wynik w skali Boezaarta w grupie Z.

**Rycina 23.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi mL/min a wynik w skali Boezaarta w grupie Z.

**Rycina 24.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a wynik w skali Boezaarta w grupie K.

**Rycina 25.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi mL/min a skala Boezaarta w grupie K.

**Rycina 26.** Porównanie średnich wartości w skali Boezaarta pomiędzy grupami C, Z i K.

**Rycina 27.** Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skalo Lund-Mackay w całej grupie.

**Rycina 28.** Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie C.

**Rycina 29.** Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie Z.

**Rycina 30.** Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie K.

**Rycina 31.** Wykres korelacji liniowej – utrata krwi mL/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w całej kohorcie

**Rycina 32.** Wykres korelacji liniowej – utrata krwi ml/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie C.

**Rycina 33.** Wykres korelacji liniowej – utrata krwi ml/min. z wynikiem skali Lund-Mackay w grupie Z.

**Rycina 34.** Wykres korelacji liniowej – utrata krwi ml/min. z wynikiem. skali Lund-Mackay w grupie K.

**Rycina 35.** Wyniki analizy średnich skali LMS, a obecność polipów u pacjentów ( $F = 61,69$ ,  $p < 0,0001$ ).

**Rycina 36.** Średnie HR – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 37.** Średnie ciśnienie tętnicze – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 38.** Skurczowe ciśnienie tętnicze – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 39.** Rozkurczowe ciśnienie tętnicze – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 40.** APTT – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 41.** Czas protrombinowy (PT) – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 42.** INR – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 43.** Wskaźnik protrombinowy – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 44.** Ilość płytek krwi – porównanie pomiędzy grupami.

**Rycina 45.** Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - cała kohorta ( $F = 11,70$ ,  $p = 0,001$ ).

**Rycina 46.** Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów - cała kohorta ( $F = 2,385$ ,  $p = 0,194$ ).

**Rycina 47.** Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - grupa C ( $F = 4,10$ ,  $p = 0,055$ ).

**Rycina 48.** Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów - grupa C ( $F = 0,151$ ,  $p = 0,701$ ).

**Rycina 49.** Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - grupa Z ( $F = 2,385$ ,  $p = 0,003$ ).

**Rycina 50.** Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów - grupa Z ( $F = 1,390$ ,  $p = 0,252$ ).

**Rycina 51.** Wyniki analizy średnich całkowitej utraty krwi, a obecność polipów u pacjentów - grupa K ( $F = 2,385$ ,  $p = 0,151$ ).

**Rycina 52.** Wyniki analizy średnich utraty krwi ml/min, a obecność polipów u pacjentów - grupa K ( $F = 1,579$ ,  $p = 0,235$ ).

**Rycina 53.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a obecność polipów u wszystkich pacjentów.

**Rycina 54.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi w ml/min a obecność polipów cała kohorta.

**Rycina 55.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a obecność polipów grupa C.

**Rycina 56.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi w mL/min a obecność polipów grupa C.

**Rycina 57.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a obecność polipów grupa Z.

**Rycina 58.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi w mL/min a obecność polipów grupa Z.

**Rycina 59.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a obecność polipów grupa K.

**Rycina 60.** Wykres korelacji liniowej - utrata krwi w ml/min a obecność polipów grupa K.

**Rycina 61.** Wykres korelacji liniowej - całkowita objętość utraconej krwi a przejrzystość pola operacyjnego w grupie C bez polipów nosa.

**Rycina 62.** Wykres korelacji liniowej - całkowita objętość utraconej krwi a przejrzystość pola operacyjnego w grupie Z bez polipów nosa.

**Rycina 63.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a podanie enoksaparyny w grupie C.

**Rycina 64.** Wykres korelacji liniowej - całkowita utrata krwi a podanie enoksaparyny w grupie Z.

**Rycina 65.** Wykres korelacji liniowej – całkowita utrata krwi a podanie enoksaparyny w grupie K.

**Rycina 66.** Nasilenie całkowitej objętości utraconej krwi a wykorzystany analgetyk dla grupy C ( $F = 1,911$  i  $p = 0,181$ ).

**Rycina 67.** Całkowita objętości utraconej krwi a wykorzystany analgetyk dla grupy Z ( $F = 3,351$  i  $p = 0,082$ ).

**Rycina 68.** Całkowita objętości utraconej krwi a wykorzystany analgetyk analgetyku dla grup K ( $F = 1,575$  i  $p = 0,235$ ).

**Rycina 69.** Utrata krwi w ml/min a wykorzystany analgetyk dla grupy Z ( $F = 7,133$  i  $p = 0,015$ ).

**Rycina 70.** Wykres korelacji liniowej – natężenie krwawienia w ml/min a wykorzystany analgetyk w grupie Z.

**Rycina 71.** Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie K znieczulanych desfluranem.

**Rycina 72.** Wykres średnich wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie K znieczulanych desfluranem ( $t = 2,243$  i  $p = 0,046$ ).

**Rycina 73.** Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie K znieczulanych sewofluranem.

**Rycina 74.** Wykres średnich wartości całkowitej utraty krwi dla grupy K znieczulanych sewofluranem ( $t = 2,243$  i  $p = 0,046$ ).

**Rycina 75.** Wykres korelacji liniowej – utrata krwi w ml/min w grupie Z znieczulanych sewofluranem,

**Rycina 76.** Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie C znieczulanych desfluranem.

**Rycina 77.** Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie C znieczulanych sewofluranem.

**Rycina 78.** Wykres korelacji liniowej – średnie wartości całkowitej objętości utraconej krwi w grupie C znieczulanych podtlenkiem azotu.

**Rycina 79.** Wykres średnich wartości w skali Boezaarta w całej kohorcie znieczulanych desfluranem ( $t = 0,963$  i  $p = 0,341$ ).

**Rycina 80.** Wykres średnich wartości w skali Boezaarta w całej kohorcie znieczulanych sewofluranem ( $t = 0,963$  i  $p = 0,341$ ).

## Rozdział 10.

### Załączniki.

#### Załącznik 1 - Kwestionariusz objawów zatokowo-nosowych (Sino-Nasal Outcome Test SNOT-22)

Poniżej znajdzie Pan/Pani listę objawów, konsekwencji socjologicznych oraz emocjonalnych dotyczących Pana/Pani choroby zatok. Chcielibyśmy dowiedzieć się więcej na temat tych problemów i byłibyśmy bardzo wdzięczni za udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania najszczegółowiej jak Pan/Pani potrafi. Nie ma tutaj dobrych i złych odpowiedzi. Prosimy o ocenę poszczególnych problemów tak jak Pan/Pani odczuwał/a ja przez ostatnie 2 tygodnie. Bardzo dziękujemy za wypełnienie poniższego kwestionariusza.

| 1. Biorąc pod uwagę, jak poważny jest problem, gdy go Pan/Pani doświadcza i jak często się pojawia, proszę ocenić każdy element poniżej zakreślając liczbę, która odpowiada Pana/Pani odczuciu, używając tej skali → |  | Brak problemu | Bardzo niewielki | Lagodny lub nieznaczny | Umiarkowany problem | Poważny problem | Najgorzej jak tylko może być | 5 najważniejszych problemów |
|--|--|---------------|------------------|------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1.   | Potrzeba wydmuchania nosa                        | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 2.   | Kichanie   | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 3.   | Wodnisty katar                                   | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 4.   | Kaszel   | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 5.   | Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła    | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 6.   | Gęsty katar                                      | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 7.   | Uczucie pełności w uszach                        | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 8.   | Zawroty głowy                                    | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 9.   | Ból uszu/uczucie zwiększonego ciśnienia w uszach | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 10.  | Ból lub uczucie ucisku w twarzy                  | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 11.  | Problem z zasypianiem                            | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 12.  | Wybudzanie się w nocy                            | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 13.  | Niewysypianie się w nocy                         | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 14.  | Uczucie zmęczenia po przebudzeniu                | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 15.  | Zmęczenie  | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 16.  | Obniżona produktywność                           | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 17.  | Obniżona koncentracja                            | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 18.  | Sfrustrowanie/ nerwowość/ rozdrażnienie          | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 19.  | Smutek   | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 20.  | Zażenowanie/ zakłopotanie                        | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 21.  | Poczucie wężu/smaku                              | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| 22.  | Uczucie blokady/ zatkanego nosa                  | 0             | 1                | 2                      | 3                   | 4               | 5                            | O                           |
| SUMA   |  |               |                  |                        |                     |                 |                              | ↑                           |

## Załącznik 2 – Skala Lund-Mackay

| Zatoka           | Prawa jama nosa | Lewa jama nosa |
|------------------|-----------------|----------------|
| Szczękowa        |                 |                |
| Sitowie przednie |                 |                |
| Sitowie tylne    |                 |                |
| Klinowa          |                 |                |
| Czołowa          |                 |                |

0 – brak zmian zapalnych,

1 – częściowe zacinienie,

2 – całkowite zacinienie,

Kompleks ujściowo-przewodowy: 0 – drożny, 2 – niedrożny

## Załącznik 3 – Skala krwawienia śródoperacyjnego wg Boezaarta i van der Merwego

|   |  |
|---|--|
| 0 | Brak krwawienia  |
| 1 | Nieznaczne krwawienie — nie jest wymagane odsysanie  |
| 2 | Nieznaczne krwawienie — wymagane jest sporadyczne odsysanie. Pole operacyjne nie jest zagrożone  |
| 3 | Nieznaczne krwawienie — wymagane jest częste odsysanie. Krwawienie zagraża polu operacyjnemu kilka sekund po usunięciu odsysania   |
| 4 | Umiarkowane krwawienie — wymagane jest częste odsysanie. Krwawienie zagraża polu operacyjnemu natychmiast po usunięciu odsysania   |
| 5 | Silne krwawienie — wymagane jest ciągłe odsysanie. Krwawienie wydaje się szybsze niż można je usunąć za pomocą odsysania. Pole operacyjne jest poważnie zagrożone, a operacja nie jest możliwa |

## Załącznik 4 – Zgoda Komisji Bioetycznej



### WOJSKOWA IZBA LEKARSKA KOMISJA BIOETYCZNA

Jana Pawła Woronicza 15, 02-625 Warszawa  
NIP 113-19-36-487, REGON 006231150

www.wojskowa-il.org.pl e-mail: [bioetyka.wil@hipokrates.org](mailto:bioetyka.wil@hipokrates.org)

Konto: PKO BP S.A. IX O/Warszawa Nr 10 1020 1097 0000 7602 0005 0054

NR WIL 330/2022

L. dz .KB 37/22

Warszawa, dnia 24 czerwca 2022r.

### UCHWAŁA Nr 232/22

#### Komisji Bioetycznej przy Wojskowej Izbie Lekarskiej z dnia 24.06.2022 r.

W sprawie wyrażenia opinii o projekcie badania naukowego.

Tytuł badania naukowego: „Ocena działania hemostatycznego irygacji solą fizjologiczną o różnej temperaturze na pole operacyjne podczas funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (FESS)”

Zgłaszający projekt badawczy: Lek. Agnieszka Witkowska

Ośrodek badawczy zgłaszający projekt: Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie, ul. Krasińskiego 54/56, 01-755 Warszawa

Liczba chorych biorących udział w badaniu: 80 - pacjenci hospitalizowani.

Przewidywany termin rozpoczęcia badań: lipiec 2022 r.

Przewidywany termin zakończenia badań: lipiec 2023 r.

Do wniosku załączono:

- Szczegółowy opis eksperymentu medycznego
- CV Kierownika projektu
- Informacja dla Pacjenta
- Formularz świadomej zgody
- Karta rejestracyjna
- Wniosek do Komisji Bioetycznej

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
Wojskowej Izby Lekarskiej  
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk

1

**WOJSKOWA IZBA LEKARSKA**  
**KOMISJA BIOETYCZNA**  
ul. J. P. Woronicza 15, 02-625 Warszawa  
REGON 006231150, NIP 113-19-36-487

Zgłoszony projekt badania naukowego został rozpatrzony przez Komisję Bioetyczną przy Wojskowej Izbie Lekarskiej działającą na podstawie art. 29 ust. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. 1997 Nr 28 poz. 152 z póź. zm.) oraz § 6 ust. 5 rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480).

Skład osobowy Komisji Bioetycznej działającej przy Wojskowej Izbie Lekarskiej – zwanej dalej „Komisją”:

**Przewodniczący**

płk w st. spocz. prof. DZIUK EUGENIUSZ – medycyna nuklearna

**Zastępca Przewodniczącego**

płk w st. spocz. dr hab. farm. PIECHOTA WIESŁAW – farmacja

**Sekretarz**

mgr piel. WOJTAK ALEKSANDRA

**Kapelan**

ks. ppłk rez. dr filozofii BOŻEJEWICZ WIESŁAW

**Prawnik**

płk rez. mgr CHOMAĆ WALDEMAR

**Pozostali Członkowie Komisji:**

mjr rez. dr n. med. BILSKI MAREK – radiologia

płk rez. dr hab. n.med. KALICKI BOLESŁAW – pediatria

płk w st. spocz. prof. KLUKOWSKI KRZYSZTOF – medycyna lotnicza

dr hab. n. med. SKROBOWSKI ANDRZEJ – kardiologia

płk rez. prof. WITCZAK WŁADYSŁAW – choroby wewnętrzne

płk rez. dr n. med. ZARĘBA ZBIGNIEW – chirurgia

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
Wojskowej Izby Lekarskiej

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk

WOJSKOWA IZBA LEKARSKA  
KOMISJA BIOETYCZNA  
ul. J. P. Weronicza 15, 02-625 Warszawa  
REGON 006231160, NIP 113-19-36-487

Komisja Bioetyczna przy Wojskowej Izbie Lekarskiej zapoznała się z ww. projektem eksperymentu medycznego (zgodnie z zapisem § 4 ust.3 ww. rozporządzenia) - przeanalizowała wnioski, wysłuchała opinii recenzenta o przedstawionym projekcie. W trakcie analizy projektu Komisja Bioetyczna opierała się na wytycznych wynikających z międzynarodowych standardów etycznych i naukowych dotyczących planowania, prowadzenia, dokumentowania i ogłaszania wyników badań prowadzonych z udziałem ludzi, w tym m. in.:

- Deklarację Helsińską opracowaną i przyjętą przez Światowe Stowarzyszenie Lekarzy (WMA),
- Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice) opracowane przez Międzynarodową Konferencję Harmonizacji Dobrej Praktyki Klinicznej (ICH GCP),
- Deklarację z Tajpej tj. Deklarację Światowego Stowarzyszenia Lekarzy (WMA) w sprawie etycznych aspektów medycznych baz danych i biobanków,
- Kodeks Etyki Lekarskiej,
- Konwencję o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej w dziedzinie zastosowania biologii i medycyny.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz po zapoznaniu się z opinią recenzenta, *a także po rozważeniu kryteriów etycznych oraz celowości i wykonalności projektu*, oraz tajnego głosowania Komisja Bioetyczna wydała:

**Pozytywną opinię odnośnie realizacji zgłoszonego przez Wnioskodawcę projektu eksperymentu medycznego.**

Za przyjęciem opinii głosowało ..... 7 ..... członków Komisji

Za odrzuceniem opinii głosowało ..... 0 ..... członków Komisji

W głosowaniu uczestniczyło ponad połowa członków Komisji pod przewodnictwem przewodniczącego z udziałem co najmniej dwóch członków Komisji niebędących lekarzami.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
Wojskowej Izby Lekarskiej

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk

WOJSKOWA IZBA LEKARSKA  
KOMISJA BIOETYCZNA  
ul. J. P. Woronicza 18, 02-025 Warszawa  
REGON 006231180, NIP 113-19-36-487

UWAGA. Uchwała obowiązuje przez cały okres trwania badania pod warunkiem przekazywania Komisji informacji o wszelkich zmianach w prowadzonym eksperymencie oraz o objawach niepożądanych związanych z prowadzonym badaniem. Komisja zastrzega sobie prawo do zmiany badań lub ich wstrzymania. Każde badanie musi być poprzedzone wyjaśnieniem przez lekarza pacjentowi zakresu badań klinicznych i wymaga podpisu przez pacjenta i lekarza protokołu świadomej zgody.

**Pouczenie.** Od niniejszej uchwały podmiotowi zamierzającemu przeprowadzić eksperyment medyczny (kierownikowi Zakładu Opieki Zdrowotnej, uczestniczącemu w eksperymencie, właściwej Komisji Bioetycznej) przysługuje odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej WIL, w terminie 14 dni od dnia otrzymania uchwały.

Przewodniczący

  
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk

Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
Wojskowej Izby Lekarskiej

  
prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Dziuk